

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003年5月1日 (01.05.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/035639 A1(51) 国際特許分類⁷: C07D 401/04, 405/14,
409/14, A61K 31/506, A61P 1/00, 1/10, 3/04, 3/10, 9/12,
11/06, 13/02, 19/10, 25/16, 25/28, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/10952

(22) 国際出願日: 2002年10月22日 (22.10.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2001-324018
2001年10月22日 (22.10.2001) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザ
イ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東
京都 文京区 小石川 4 丁目 6 番 1 0 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 原田 均
(HARADA, Hitoshi) [JP/JP]; 〒300-1232 茨城県 牛
久市 上柏田 2-24-27 Ibaraki (JP). 浅野 修
(ASANO, Osamu) [JP/JP]; 〒300-1232 茨城県 牛
久市 上柏田 3-69-21 Ibaraki (JP). 上田 正人
(UEDA, Masato) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県 つく
ば市 稻荷前 9-7-402 Ibaraki (JP). 宮澤 修平
(MIYAZAWA, Shuhei) [JP/JP]; 〒302-0127 茨城県
守谷市 松ヶ丘 2-39-26 Ibaraki (JP). 小竹 良
彦 (KOTAKE, Yoshihiko) [JP/JP]; 〒300-0832 茨城県
土浦市 桜ヶ丘町 39-13 Ibaraki (JP). 榊沢 靖弘
(KABASAWA, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒371-0105 群馬県
勢多郡 富士見村 石井 74-2 Gunma (JP). 安田 昌弘
(YASUDA, Masahiro) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県 つ
くば市 松代 4-21-2-2-401 Ibaraki (JP). 安
田 信之 (YASUDA, Nobuyuki) [JP/JP]; 〒300-0065 茨城県 土浦市 常名 820-1 Ibaraki (JP). 飯田 大介
(IIDA, Daisuke) [JP/JP]; 〒305-0005 茨城県 つくば市
天久保 2-23-5 メゾン学園 208 Ibaraki (JP). 永
川 純一 (NAGAKAWA, Junichi) [JP/JP]; 〒300-0845
茨城県 土浦市 乙戸南 1-22-8 Ibaraki (JP). 広
田 和雄 (HIROTA, Kazuo) [JP/JP]; 〒300-0845 茨城
県 土浦市 乙戸南 1-13-8 Ibaraki (JP). 中川 誠
(NAKAGAWA, Makoto) [JP/JP]; 〒300-2436 茨城県 筑
波郡 谷和原村 絹の台 6-18-2 Ibaraki (JP).(74) 代理人: 古谷 馨, 外 (FURUYA, Kaoru et al.); 〒103-
0007 東京都 中央区 日本橋浜町 2-17-8 浜町花長
ビル 6 階 Tokyo (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

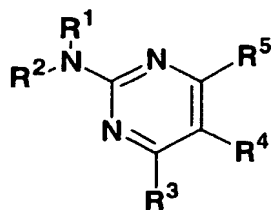
添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PYRIMIDINE COMPOUND AND MEDICINAL COMPOSITION THEREOF

(54) 発明の名称: ピリミジン化合物及びその医薬組成物



(I)

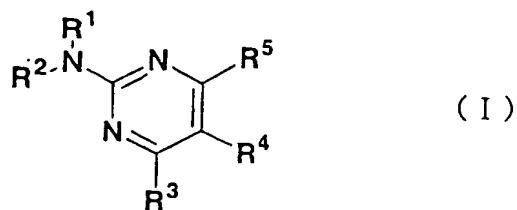
an optionally substituted C₆₋₁₄ aromatic hydrocarbon ring group or optionally substituted 5- to 14-membered heterocyclic group.(57) Abstract: A novel pyrimidine compound having an excellent an-
tagonistic activity against adenosine receptors (A₁, A_{2A}, and A_{2B} recep-
tors). Specifically, it is a compound represented by the following for-
mula, a salt of the compound, or a solvate of either. (I) In the formula, R¹
and R² are the same or different and each represents hydrogen, option-
ally substituted C₁₋₆ alkyl, etc.; R³ represents hydrogen, halogeno, etc.;
R⁴ represents an optionally substituted C₆₋₁₄ aromatic hydrocarbon ring
group, optionally substituted 5- to 14-membered nonaromatic hetero-
cyclic group having at least one unsaturated bond, etc.; and R⁵ represents

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、優れたアデノシン受容体（A₁、A_{2A}、A_{2B}受容体）拮抗作用を有する新規ピリミジン化合物を提供する。詳しくは、下記式で表される化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物を提供する。



式中、R¹及びR²は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基等；R³は水素原子、ハロゲン原子等；R⁴は置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい少なくとも1以上の不飽和結合を有している5乃至14員非芳香族複素環式基等；R⁵は置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。

明細書

ピリミジン化合物及びその医薬組成物

技術分野

本発明は、新規なピリミジン化合物、その製造法及びそれからなる医薬とその用途に関する。

従来技術

アデノシンは、生体内のエネルギーレベルやcAMPレベルの調節、カリウム・チャンネルの開閉、カルシウムイオンの細胞内流入等、様々な細胞内代謝に関与する重要な調節因子で、Gタンパク質と共役した細胞表面の受容体との相互作用により、その生理活性を発現できる。アデノシン受容体は、当初、アデニレートシクラーゼへの関与に基づいてA₁受容体及びA₂受容体の2つに分類され(J. Neurochem., 33, 999-1003, (1979))、さらにその後、A₂受容体アゴニストであるNECAとCGS-21680に対する親和性の高低に基づいてA₂受容体がA_{2A}及びA_{2B}の2つに分類された(Mol. Pharmacol., 29, 331-346, (1986); J. Neurochem., 55, 1763-1771, (1990))。こうして、現在までにA₁、A₂(A_{2A}、A_{2B})、A₃の4種のサブタイプが同定されている。A₁受容体は、G_{i/o}ファミリーのタンパク質と共役するタンパク質である。リガンドの結合により、アデニレートシクラーゼを阻害してcAMPレベルを抑制し、また、ホスホリパーゼC(PLC)を活性化してイノシトール-1, 4, 5-三リン酸(IP₃)の産生及び細胞内カルシウムイオン放出を促進する。A₃受容体は、A₁受容体と同様に、cAMPレベルを抑制する受容体であり、また、PLCを活性化してIP₃産生及びカルシウムイオン放出を促進することが知られている。これに対し、A_{2A}及びA_{2B}受容体は、アデニレートシクラーゼを活性化し、cAMPレベルの産生を促進する受容体である。A_{2B}に関しては、G_q/G₁₁タンパク質を介するPLCとの共役や、IP₃レベル産生及びカルシウムイオンの細胞内流入を促進するとの報告もある(Clin. Invest., 96,

1979-1986 (1995))。各サブタイプは、組織における分布の仕方が異なり、 A_1 受容体は心臓、大動脈、膀胱等に、 A_{2A} 受容体は眼球、骨格筋等に、 A_3 受容体は脾臓、子宮、前立腺等にそれぞれ比較的多く分布し、一方、 A_{2B} 受容体は近位大腸に比較的多く、次いで眼球、肺、子宮、膀胱に多いと報告されている(Br. J. Pharmacol., 118, 1461-1468 (1996))。アデノシン受容体サブタイプが夫々固有の機能を発揮し得るのは、組織間での分布の違いのほか、局所でのアデノシン濃度の違い及び各サブタイプのリガンドに対する親和性の違いが理由とされている。血小板凝集、心拍、平滑筋緊張、炎症、神経伝達物質の放出、神経伝達、ホルモンの放出、細胞分化、細胞成長、細胞死、DNA合成等、アデノシンが関与する生理機能は誠に多岐にわたり、このため従来から、アデノシンと中枢神経疾患、心血管疾患、炎症性疾患、呼吸器疾患、免疫疾患等との関連が示唆され、これらの疾患に対するアデノシン受容体のアゴニスト/アンタゴニストの有用性が期待されている。従来から、アデノシン受容体、特にアデノシン A_2 受容体拮抗剤は、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、肥満症、喘息の治療剤又は予防剤としての有用性が指摘され、血糖降下剤、耐糖能障害改善剤、インスリン感受性増強剤、降圧剤、利尿剤、抗うつ剤、骨粗鬆症治療薬、パーキンソン病治療薬、アルツハイマー病治療薬、炎症性腸疾患治療薬、クローン病治療薬等として有用であると期待されている。

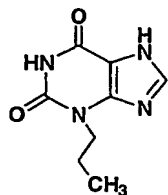
一方、近年、アデノシン A_2 受容体と腸管との関連について重要な報告がなされている。例えば、結腸縦走筋弛緩作用は A_2 受容体を介するとの報告や(Naunyn-Pöschl-Arch. Pharmacol., 359, 140-146 (1999))、モルモット遠位結腸縦走筋の収縮に対するアデノシンの弛緩作用は A_1 受容体及び縦走筋自体に存在する A_{2B} 受容体を介するものであるとの報告がある(Br. J. Pharmacol., 129, 871-876 (2000))。そして、最近では、 A_{2B} 受容体と便秘等の消化器疾患との関係が見出され、排便促進剤及び種々の便秘症の治療・予防剤として有用な A_{2B} 受容体拮抗剤に関する報告がなされた(特願2000-126489号)。 A_{2B} 受容体拮抗剤は、下痢を生じることなく、優れた排便促進効果を有する為、種々の便秘症の治療・予防剤として期待される。また、過敏性腸症候群、これに伴う便秘症、器質性便秘症、腸管麻痺性イレウスに伴う便秘症の治療・予防や、消化管検査時又は手

術前後における腸管内容物排除にも有用であると期待されている。

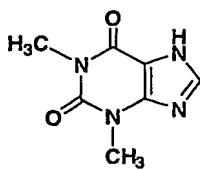
さらに、パーキンソン病の病態形成には、ドパミン以外に、アデノシン A_{2A} 受容体を介したアデノシンが極めて密接にかかわっていることの重要な報告がなされている。例えば、L-ドーパに非選択的アデノシン受容体拮抗剤として知られるテオフィリンを併用すると症状改善効果が高まるという報告(J. Pharm. Pharmacol., 46, 515-517, (1994))や選択的なアデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤が種々のパーキンソン病動物モデルに有効であるとの報告(特開1994-211856)がある。パーキンソン病は、中脳黒質緻密層から線条体に投射するドパミン作動性ニューロン細胞の変性・細胞死に起因して起こり、病気の進行は阻止できないものの、不足したドパミンを補充するL-ドーパ製剤の対症療法が治療の基本となっている。ところが、L-ドーパ製剤は、その長期期間使用により効果が減弱し、不随意運動や精神症状などの副作用が出現し、十分な治療効果が得られないことが最大の問題となっている。脳内アデノシン A_{2A} 受容体は、線条体、側座核、嗅結節に局限して分布している(Eur. J. Pharmacol., 168, 243-246 (1989))ことから、アデノシン A_{2A} 受容体が線条体での運動機能制御に重要な役割を果たしていることが推測された。さらに、中脳黒質緻密層のドパミン作動性ニューロン細胞の変性は線条体のアデノシン A_{2A} 受容体結合能に悪影響を及ぼすことなく、またパーキンソン病患者と健常者ではアデノシン A_{2A} 受容体総数に差は認められないことが報告されている(Neuroscience, 42, 697-706, 1991)。最近、進行性パーキンソン病患者に対し、選択的アデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤が、L-ドーパ製剤によるジスキネジアを増悪させることなく運動機能を改善し、安全性に問題はなかったとの報告がなされた(Neurology, 58(6, S) S21.001 (2002.4))。以上の知見から、アデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤がパーキンソン病治療薬として有用であると期待される。

アデノシン A_{2A} 及び/又はアデノシン A_{2B} 受容体に対して拮抗作用を有する化合物としては、例えば以下の報告がある。

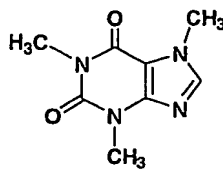
[1] 式



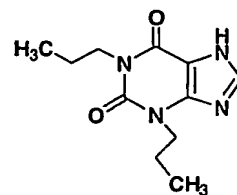
3-n-プロピルキサンチン



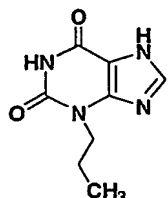
テオフィリン



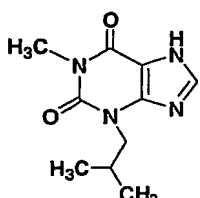
カフェイン



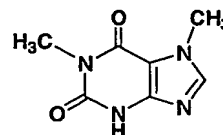
1,3-ジプロピルキサンチン



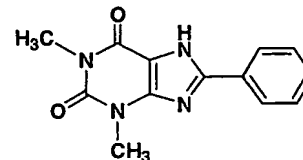
エンプロフィリン



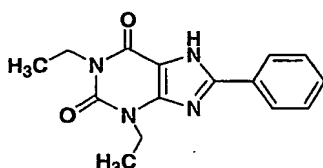
1-メチル-3-イソプロピルキサンチン



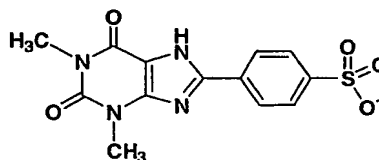
パラキサンチン



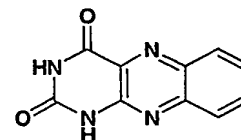
8-フェニルテオフィリン



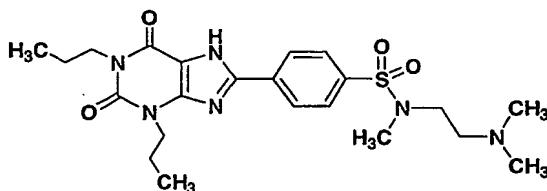
1,3-ジエチル-8-フェニルキサンチン



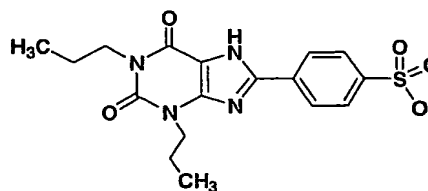
1,3-ジメチル-8-(p-スルホフェニル)キサンチン



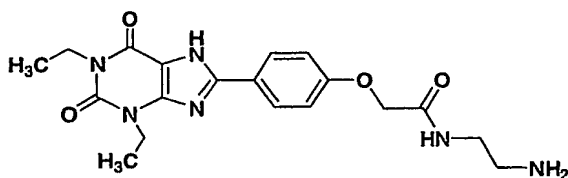
アロキサジン



8-[4-[[[(2-ジエチルアミノエチル)アミノ]カルボニル]フェニル]-1,3-ジプロピルキサンチン



1,3-ジプロピル-8-(p-スルホフェニル)キサンチン

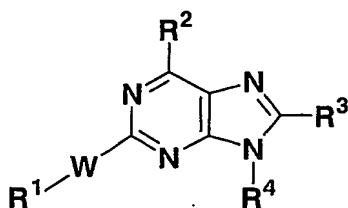


8-[4-[[[(2-アミノエチル)アミノ]カルボニル]フェニル]-1,3-ジプロピルキサンチン

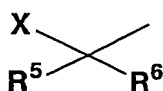
2,4-ジオキソベンゾ[g]テリジン

で表わされる化合物。

[2] 式

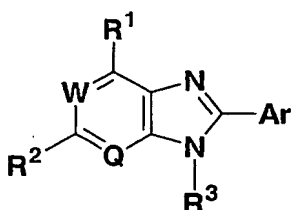


〔式中、 R^1 は(1)式



(式中、Xは水素原子、水酸基、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基等を意味する。 R^5 及び R^6 は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい飽和又は不飽和の C_{3-8} シクロアルキル基等を意味する。)又は(2)置換基及びヘテロ原子を有していてもよい5又は6員式芳香環を意味する。Wは、式
 $—CH_2CH_2—$ 、 $—CH=CH—$ または $—C\equiv C—$
 を意味する。 R^2 は、置換基を有していてもよい低級アルキル基等で置換されていてもよいアミノ基等を意味する。 R^3 は、置換基を有していてもよい C_{3-8} のシクロアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基等を意味する。 R^4 は、置換基を有していてもよい低級アルキル基等を意味する。)で表わされるプリン誘導体又は薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物(特開平11-263789号)。

〔3〕式

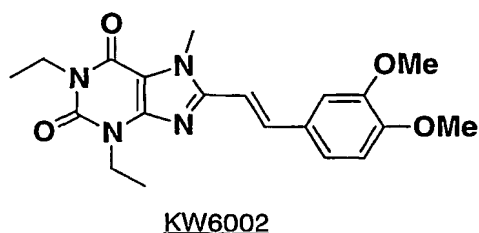


〔式中、 R^1 は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-8} アルキル基等を意味し、 R^2 は C_{1-8} アルキル基等で置換されていてもよいアミノ基等を意味し、 R^3 はハロゲン原子、水酸基又は C_{1-4} アルキル基で置換されていてもよい C_{3-8} アルキニル基等を意味し、Arは置換基を有していてもよいアリール

基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基等を意味し、Q及びWは同一又は異なってN又はCHを意味する。)で表されるプリン化合物又は薬理学的に許容される塩あるいはそれらの水和物(特開平11-188484号)。

[4] Drug Development Research, 48: 95-103 (1999) 及び J. Med. Chem., 43: 1165-1172 (2000) に記載されているA_{2B}受容体アンタゴニスト。

[5] 式



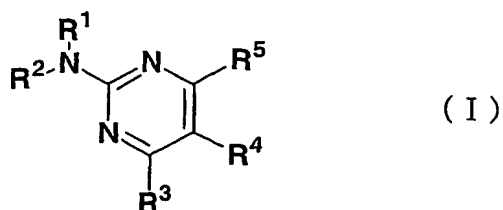
で表わされるA_{2A}受容体アンタゴニスト(特開平6-211856号)。

ピリミジン化合物としては、例えば、WO97/33883、WO98/24782、WO99/65897号公報等に、5,6-芳香族置換ピリミジン化合物類に関する報告があるにすぎない。しかしながら、これらの化合物とアデノシン受容体との関連についての記載や示唆はなく、全く知られていない。

上記の如く、アデノシン受容体拮抗作用を有する化合物、特にアデノシンA₂受容体拮抗作用を有する化合物、すなわち、アデノシンA_{2A}及び/又はアデノシンA_{2B}受容体拮抗作用を有する化合物は、医薬として優れた作用を発揮し得ると期待されており、その提供が切望されている。しかしながら、アデノシン受容体に対し優れた拮抗作用を示し、且つ、医薬としても有効に作用する化合物は未だ見出されていない。従って、本発明の目的は、アデノシン受容体(A_{2A}受容体、A_{2B}受容体)が関与する疾患の治療剤又は予防剤として有用な該受容体阻害化合物を探索し見出すことにある。

発明の開示

本発明者らは、上記事情に鑑みて、精力的に研究を重ねた。その結果、式

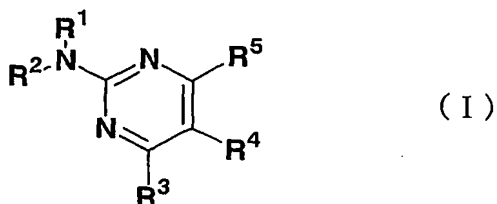


〔式中、R¹及びR²は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アシル基、又は置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基を示し；R³は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい窒素原子、置換基を有していてもよい酸素原子、又は置換基を有していてもよい硫黄原子を示し；R⁴は、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい少なくとも1以上の不飽和結合を有している5乃至14員非芳香族複素環式基；R⁵は置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す〕で表わされる化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物を合成することに初めて成功し、予想外にも、該化合物又はその塩、又はそれらの溶媒和物がアデノシンA₂受容体、すなわち、アデノシンA_{2A}及び/又はアデノシンA_{2B}受容体に対し優れた拮抗作用を有することを見出した。そして、更なる鋭意検討の結果、該化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物が、アデノシン受容体、特にアデノシンA₂受容体、すなわち、アデノシンA_{2A}及び/又はアデノシンA_{2B}受容体が関与する疾患に顕著な薬効を有することを見出した。種々の便秘症（便秘症、過敏性腸症候群、

過敏性腸症候群に伴う便秘症、器質性便秘症、腸管麻痺性イレウスに伴う便秘症、先天性消化管機能異常に伴う便秘症、腸閉塞に伴う便秘症)の予防・治療に有用であり、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、肥満症、喘息等の治療剤、予防剤又は改善剤、血糖降下剤、耐糖能障害改善剤、インスリン感受性増強剤、降圧剤、利尿剤、抗うつ剤、骨粗鬆症治療薬、パーキンソン病治療薬、アルツハイマー病治療薬、炎症性腸疾患治療薬、クローン病治療薬、等としても有用であることを見出して、本発明を完成した。

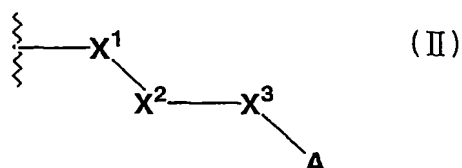
すなわち、本発明は、

(1) 式



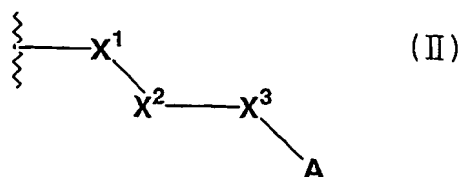
〔式中、 R^1 及び R^2 は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アシル基、又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基を示し； R^3 は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい窒素原子、置換基を有していてもよい酸素原子、又は置換基を有していてもよい硫黄原子を示し； R^4 は、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい少なくとも1以上の不飽和結合を有している5乃至

14員非芳香族複素環式基； R^5 は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す）で表わされる化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物；（2） R^1 及び R^2 は、同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アシル基、又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基であり（ただし、式

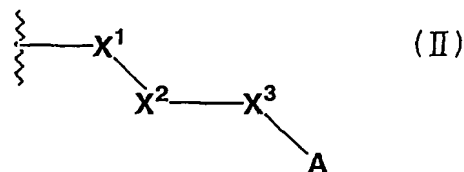


〔式中、Aはそれぞれ置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し； X^1 及び X^2 は同一又は相異なって置換基を有していてもよい炭素原子を示し； X^3 は置換基を有していてもよい窒素原子、酸素原子、又は置換基を有していてもよい炭素原子を示す〕で表される基を除く）、 R^3 がシアノ基であり、 R^4 が置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、又は置換基を有していてもよい少なくとも1以上の不飽和結合を有している5乃至14員非芳香族複素環式基である（1）記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物；（3） R^1 及び R^2 が、同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複

素環式基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アシル基、又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基であり（ただし、式

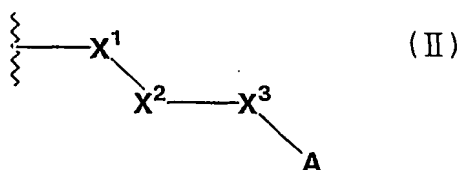


〔式中、Aはそれぞれ置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し； X^1 及び X^2 は同一又は相異なって置換基を有していてもよい炭素原子を示し； X^3 は置換基を有していてもよい窒素原子、酸素原子、又は置換基を有していてもよい炭素原子を示す〕で表される基を除く）、 R^3 がハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい酸素原子、又は置換基を有していてもよい硫黄原子であり、 R^4 がそれぞれ1乃至2の置換基を有していてもよい4-ピリジル基、4-ピリミジニル基、4-キナゾリニル基、4-キノリル基、又は6-イソキノリニル基である（1）記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物。（4） R^1 及び R^2 が、同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アシル基、又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基であり（ただし、式

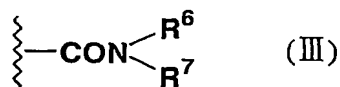


〔式中、Aはそれぞれ置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は

置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し； X^1 及び X^2 は同一又は相異なって置換基を有していてもよい炭素原子を示し； X^3 は置換基を有していてもよい窒素原子、酸素原子、又は置換基を有していてもよい炭素原子を示す〕で表される基を除く）、 R^4 が置換基を有していてもよい少なくとも1以上の不飽和結合を有している5乃至14員非芳香族複素環式基である（ただし、前記式（II）で表される基を除く）、（1）記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物。（5） R^1 及び R^2 が、同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アシル基、又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基であり（ただし、式



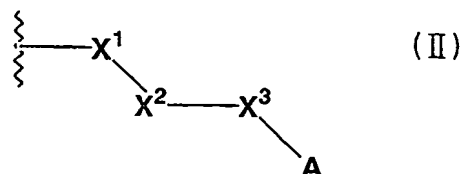
〔式中、Aはそれぞれ置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し； X^1 及び X^2 は同一又は相異なって置換基を有していてもよい炭素原子を示し； X^3 は置換基を有していてもよい窒素原子、酸素原子、又は置換基を有していてもよい炭素原子を示す〕で表される基を除く）、 R^4 がそれぞれシアノ基及び/又は式



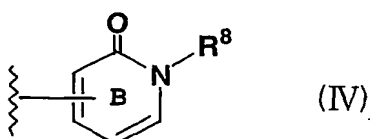
〔式中、 R^6 及び R^7 は同一もしくは相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有してい

てもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。〕で表わされるカルバモイル基を置換基として少なくとも一つ含む1乃至2の置換基を有していてもよい4-ピリジル基、4-ピリミジニル基、4-キナゾリニル基、4-キノリル基、又は6-イソキノリニル基である(1)記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物；(6) R^4 が置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、又は置換基を有していてもよい少なくとも1以上の不飽和結合を有している5乃至14員非芳香族複素環式基であり、 R^5 が置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基である(2)記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物；(7) R^3 がハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい酸素原子、又は置換基を有していてもよい硫黄原子であり、 R^5 が置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基である(3)記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物。(8) R^3 が水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい窒素原子、置換基を有していてもよい酸素原子、又は置換基を有していてもよい硫黄原子であり、 R^5 が置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基である(4)記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物；(9) R^3 が水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい酸素原子、又は置換基を有していてもよい硫黄原子であり、 R^5 が置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基である(5)記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物；(10) R^1 及び/又は R^2 が、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、又

は置換基を有していてもよい C_{1-6} アシル基である（ただし、式



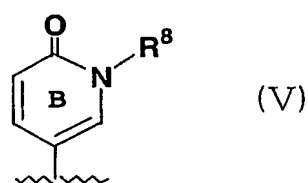
〔式中、Aはそれぞれ置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し； X^1 及び X^2 は同一又は相異なって置換基を有していてもよい炭素原子を示し； X^3 は置換基を有していてもよい窒素原子、酸素原子、又は置換基を有していてもよい炭素原子を示す〕で表される基を除く）、（1）乃至（9）記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物；（11） R^4 が式



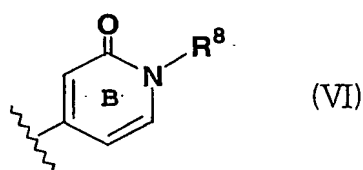
〔式中、 R^8 は下記置換基群aから選ばれる基を示し、B環は下記置換基群aから選ばれる1乃至4個の基で置換されていてもよい。〕

<置換基群a>水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニルオキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニルチオ基、 C_{2-7} 脂肪族アシル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、アリールアシル基、ヘテロアリールアシル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルスルホニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニルスルホニル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルスルフィニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニルスルフィニル基、ホルミル基、置換基

を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、及び、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基からなる群。〕で表わされる基である(1)、(4)、又は(8)記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物；(12) R^3 が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、アミノ基、又は置換基を有していてもよい酸素原子である(11)記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物；(13) R^4 が式



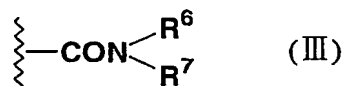
又は式



〔式(V)及び(VI)中、 R^8 は下記置換基群aから選ばれる基を示し、B環は下記置換基群aから選ばれる1乃至4個の基で置換されていてもよい。〕

＜置換基群a＞水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニルオキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニルチオ基、 C_{2-7} 脂肪族アシル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、アリールアシル基、ヘテロアリールアシル基、置換基を

有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルスルホニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニルスルホニル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルスルフィニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニルスルフィニル基、ホルミル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、及び、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基からなる群]で表わされる(11)又は(12)記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物；(14) R^4 が1乃至2の置換基を有していてもよい4-ピリジル基である(1)、(3)又は(7)記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物；(15) R^3 がハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、又は置換基を有していてもよい酸素原子である(14)項記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物；(16) R^4 がシアノ基及び/又は式



[式中、 R^6 及び R^7 は同一もしくは相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す]で表わされるカルバモイル基を置換基として少なくとも一つ含む1乃至2の置換基を有していてもよい4-ピリジル基である(14)又は(15)記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物；(17) R^5 が置換基を有していてもよいフェニル基及びナフチル基である(1)乃至(5)記載の化合物もしくはそ

の塩、又はそれらの溶媒和物；（１８） R^5 がそれぞれ置換基を有していてもよいピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、キノリニル基、イソキノリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、インドリル基又はイソインドリル基である前記（１）乃至（１６）記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物；（１９）前記（１）乃至（１８）記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物を含有してなる医薬組成物；（２０）アデノシン受容体が関与する疾患の治療剤又は予防剤である（１９）記載の組成物；（２１）アデノシン A_2 受容体が関与する疾患の治療剤又は予防剤である（１９）記載の組成物；（２２）アデノシン A_{2A} 受容体が関与する疾患の治療剤又は予防剤である（１９）記載の組成物（２３）アデノシン A_{2B} 受容体が関与する疾患の治療剤又は予防剤である；（１９）記載の組成物；（２４）アデノシン受容体拮抗剤である（１９）記載の組成物；（２５）アデノシン A_2 受容体拮抗剤である（１９）記載の組成物；（２６）アデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤である（１９）記載の組成物；（２７）アデノシン A_{2B} 受容体拮抗剤である（１９）記載の組成物；（２８）パーキンソン病治療薬、抗うつ剤である（１９）～（２２）、（２４）～（２６）のいずれかに記載の組成物；（２９）排便促進剤である（１９）～（２１）、（２３）～（２５）、および（２７）のいずれかに記載の組成物；（３０）便秘症の治療剤、予防剤又は改善剤である（１９）～（２１）、（２３）～（２５）、および（２７）のいずれかに記載の組成物；（３１）便秘症が機能性便秘症である（３０）記載の組成物；（３２）過敏性腸症候群、過敏性腸症候群に伴う便秘症、器質性便秘症、腸管麻痺性イレウスに伴う便秘症、先天性消化管機能異常に伴う便秘症又は腸閉塞に伴う便秘症の治療剤、予防剤又は改善剤である（３０）記載の組成物；（３３）消化管検査時又は手術前後における腸管内容物排除のために用いる（１９）記載の組成物；（３４）排便促進剤の製造の為の（１）～（１８）記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用。（３５）糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、肥満症又は喘息の治療剤又は予防剤である（１９）記載の組成物；（３６）血糖降下剤、耐糖能障害改善剤又はインスリン感受性増強剤である（１９）記載の組成物；（３７）

降圧剤、利尿剤、骨粗鬆症治療薬、アルツハイマー病治療薬、炎症性腸疾患治療薬又はクローン病治療薬である（１９）記載の組成物、等に関する。

以下に、本願明細書において記載する記号、用語等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

本願明細書における「拮抗剤」とは、アデノシン受容体、好ましくはアデノシン A_2 受容体、すなわち、アデノシン A_{2A} 及び/又はアデノシン A_{2B} 受容体に親和性を有し、かつ、該受容体を不活性化する剤を示す。

本願明細書における「アデノシン受容体が関与する疾患」とは、アデノシン A_1 受容体、 A_{2A} 受容体、 A_{2B} 受容体又は A_3 受容体が関与する疾患を意味し、例えば各種便秘症（機能性便秘症、過敏性腸症候群、過敏性腸症候群に伴う便秘症、器質性便秘症、腸管麻痺性イレウスに伴う便秘症、先天性消化管機能異常に伴う便秘症、腸閉塞に伴う便秘症等）、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、肥満症、喘息、等や、血糖降下剤、耐糖能障害改善剤、インスリン感受性増強剤、降圧剤、利尿剤、抗うつ剤、骨粗鬆症治療薬、パーキンソン病治療薬、アルツハイマー病治療薬、炎症性腸疾患治療薬、クローン病治療薬が有効な疾患、等があげられる。

本発明は、上記式（I）で表される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、アデノシン受容体が関与する疾患を治療又は予防する方法、排便を促進する方法を提供する。

本発明はまた、上記式（I）で表される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を、アデノシン受容体が関与する疾患の治療剤又は予防剤の製造又は排便促進剤の製造のために用いる用途を提供する。

上記式（I）で表される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物は、排便促進剤としても有用であり、消化管検査時又は手術前後における腸管内容物排除のためにも用いられる。

本願明細書において用いる「及び/又は」なる語句は、「及び」の場合と「又は」の場合の両者を包む意味で用いられる。

本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学

異性体、回轉異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体及び異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体及びラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であっても又は結晶形混合物であってもよい。本発明にかかる化合物（I）又はその塩は、無溶媒和物であっても溶媒和物であってもよく、いずれも本願明細書の特許請求の範囲に含まれる。本発明にかかる化合物（I）が生体内で分解されて生じる代謝物、ならびに、本発明にかかる化合物（I）又はその塩のプロドラッグも本願明細書の特許請求の範囲に包含される。

本願明細書において用いる「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等の原子があげられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子である。

本願明細書において用いる「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数が1乃至6個のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-プロピルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、等の直鎖又は分枝状アルキル基があげられる。

本願明細書において用いる「C₂₋₆アルケニル基」とは、炭素数2乃至6個のアルケニル基を示し、好適な基として例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペ

ニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1, 3-ヘキサンジエニル基、1, 6-ヘキサンジエニル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C₂₋₆アルキニル基」とは、炭素数が2乃至6個のアルキニル基を示し、好適な基として例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチルー1-プロピニル基、1-エチニルー2-プロピニル基、2-メチルー3-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサンジインイル基、1, 6-ヘキサンジインイル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C₁₋₆アルコキシ基」とは、炭素数1乃至6個のアルコキシ基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、*sec*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*iso*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*iso*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキソキシ基、*iso*-ヘキソキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチルー2-エチルプロポキシ基、1-エチルー2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブチルオキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C₂₋₆アルケニルオキシ基」とは、炭素数2乃至6のアルケニルオキシ基を示し、好適な基としては例えばビニロキシ基、アリロキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、2-メチルー1-プロペニルオキシ基、3-メチルー1-プロペニルオキシ基、2-メチルー2-プロペニルオキシ基、3-メチルー2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、1-ペンテニルオキシ基、1-ヘキセニルオキシ基、1, 3-ヘキサンジエニルオキシ基、1,

6-ヘキサンジエニルオキシ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C₂₋₆アルキニルオキシ基」とは、炭素数2乃至6のアルキニルオキシ基を示し、好適な基としては例えばエチニルオキシ基、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、1-ブチニルオキシ基、2-ブチニルオキシ基、3-ブチニルオキシ基、3-メチル-1-プロピニルオキシ基、1-エチニル-2-プロピニルオキシ基、2-メチル-3-プロピニルオキシ基、1-ペンチニルオキシ基、1-ヘキシニルオキシ基、1, 3-ヘキサンジインイルオキシ基、1, 6-ヘキサンジインイルオキシ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C₁₋₆アルキルチオ基」とは、炭素数1乃至6個のアルコキシ基を示し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*iso*-プロピルチオ基、*sec*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*iso*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、*iso*-ペンチルチオ基、*sec*-ペンチルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、*iso*-ヘキシルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、2, 2-ジメチルプロピルチオ基、2-エチルプロピルチオ基、1-メチル-2-エチルプロピルチオ基、1-エチル-2-メチルプロピルチオ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、2, 3-ジメチルブチルチオ基、1, 3-ジメチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C₂₋₆アルケニルチオ基」とは、炭素数2乃至6のアルケニルチオ基を示し、好適な基としては例えばビニルチオ基、アリルチオ基、1-プロペニルチオ基、2-プロペニルチオ基、イソプロペニルチオ基、2-メチル-1-プロペニルチオ基、3-メチル-1-プロペニルチオ基、2-メチル-2-プロペニルチオ基、3-メチル-2-プロペニルチオ基、1-ブテニルチオ基、2-ブテニルチオ基、3-ブテニルチオ基、1-ペンテニルチオ基、1-ヘキセニルチオ基、1, 3-ヘキサンジエニルチオ基、1, 6-ヘキサンジエニルチオ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 C_{2-6} アルキニルチオ基」とは、炭素数2乃至6のアルキニルチオ基を示し、好適な基としては例えばエチニルチオ基、1-プロピニルチオ基、2-プロピニルチオ基、1-ブチニルチオ基、2-ブチニルチオ基、3-ブチニルチオ基、3-メチル-1-プロピニルチオ基、1-エチニル-2-プロピニルチオ基、2-メチル-3-プロピニルチオ基、1-ペンチニルチオ基、1-ヘキシニルチオ基、1, 3-ヘキサンジインイルチオ基、1, 6-ヘキサンジインイルチオ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 C_{3-8} シクロアルキル基」とは、3乃至8個の炭素原子で構成されたシクロアルキル基を示し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 C_{3-8} シクロアルケニル基」とは、3乃至8個の炭素原子で構成された C_{3-8} シクロアルケニル基を示し、例えばシクロプロペン-1-イル、シクロプロペン-3-イル、シクロブテン-1-イル、シクロブテン-3-イル、1, 3-シクロブタジエン-1-イル、シクロペンテン-1-イル、シクロペンテン-3-イル、シクロペンテン-4-イル、1, 3-シクロペンタジエン-1-イル、1, 3-シクロペンタジエン-2-イル、1, 3-シクロペンタジエン-5-イル、シクロヘキセン-1-イル、シクロヘキセン-3-イル、シクロヘキセン-4-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-1-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-2-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-5-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-3-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、シクロヘプテン-1-イル、シクロヘプテン-3-イル、シクロヘプテン-4-イル、シクロヘプテン-5-イル、1, 3-シクロヘプテン-2-イル、1, 3-シクロヘプテン-1-イル、1, 3-シクロヘプタジエン-5-イル、1, 3-シクロヘプタジエン-6-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-3-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-2-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-1-イル、1, 4-シクロヘプタジエン-6-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-3-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-2-イル、1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-1-イル、

1, 3, 5-シクロヘプタトリエン-7-イル、シクロオクテン-1-イル、シクロオクテン-3-イル、シクロオクテン-4-イル、シクロオクテン-5-イル、1, 3-シクロオクタジエン-2-イル、1, 3-シクロオクタジエン-1-イル、1, 3-シクロオクタジエン-5-イル、1, 3-シクロオクタジエン-6-イル、1, 4-シクロオクタジエン-3-イル、1, 4-シクロオクタジエン-2-イル、1, 4-シクロオクタジエン-1-イル、1, 4-シクロオクタジエン-6-イル、1, 4-シクロオクタジエン-7-イル、1, 5-シクロオクタジエン-3-イル、1, 5-シクロオクタジエン-2-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-3-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-2-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-1-イル、1, 3, 5-シクロオクタトリエン-7-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-2-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-1-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-5-イル、1, 3, 6-シクロオクタトリエン-6-イル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「5乃至14員非芳香族複素環式基」とは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式又は三環式の5乃至14員非芳香族複素環式基をいう。当該基における具体的な例をあげると、例えばピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ピラゾリニル基、モルホリル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ジヒドロフリル基、ジヒドロピラニル基、イミダゾリニル基、オキサゾリニル基、等があげられる。また、当該非芳香族複素環式基には、ピリドン環から誘導される基や、非芳香族性の縮合環（例えばフタルイミド環、スクシンイミド環、等から誘導される基）も含まれる。

本願明細書において用いる「C₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基」及び「アリール」とは、6乃至14個の炭素原子で構成された芳香族炭化水素環式基をいい、単環式基、ならびに、二環式基、三環式基等の縮合環も含まれる。当該基における具体的な例をあげると、フェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基、シクロ

ペンタシクロオクテニル基、ベンゾシクロオクテニル基、等があげられる。

本願明細書における「5乃至14員芳香族複素環式基」及び「ヘテロアリール」とは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子からなる群より選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式又は三環式の5乃至14員芳香族複素環式基をいう。当該基における具体的な例をあげると、1) 例えば含窒素芳香族複素環式基としてはピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジル基、フタラジル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、等；2) 含硫黄芳香族複素環式基としてはチエニル基、ベンゾチエニル基、等；3) 含酸素芳香族複素環式基としてはフリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、等；4) 2個以上の異種複素原子を含んでなる芳香族複素環式基としてはチアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 C_{2-7} 脂肪族アシル基」とは、 C_{2-7} 脂肪族カルボン酸のカルボキシル基からOH基を除いた原子団を示し、好適な基としては例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチロイル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「アリールアシル基」とは、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基で置換されたカルボニル基を示し、「ヘテロアリールアシル基」とは、5乃至14員芳香族複素環式基で置換されたカルボニル基を示す。該「 C_{6-14} 芳香族炭化

水素環式基」及び「5乃至14員芳香族複素環式基」は、それぞれ前記定義と同意義を示す。

本願明細書において用いる「C₁₋₆アルキルスルホニル基」、「C₂₋₆アルケニルスルホニル基」及び「C₂₋₆アルキニルスルホニル基」における好適な例をあげると、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、*i*so-プロピルスルホニル基、*n*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基、ビニルスルホニル基、アリルスルホニル基、*i*so-プロペニルスルホニル基、*i*so-ペンテニルスルホニル基、エチニルスルホニル基、等があげられる。本願明細書において用いる「C₁₋₆アルキルスルフィニル基」、「C₂₋₆アルケニルスルフィニル基」及び「C₂₋₆アルキニルスルフィニル基」における好適な例をあげると、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、*n*-プロピルスルフィニル基、*i*so-プロピルスルフィニル基、*n*-ブチルスルフィニル基、*tert*-ブチルスルフィニル基、ビニルスルフィニル基、アリルスルフィニル基、*i*so-プロペニルスルフィニル基、*i*so-ペンテニルスルフィニル基、エチニルスルフィニル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「置換基を有していてもよいアミノ基」における当該「置換基」としては、例えば、それぞれ置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₂₋₆アルケニルスルホニル基、C₂₋₆アルキニルスルホニル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₂₋₆アルケニルカルボニル基、C₂₋₆アルキニルカルボニル基、等から選ばれる1又は2個の基があげられるほか、該置換基どうしが結合により一緒になって3乃至8員含窒素環を形成していてもよい。前記C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₂₋₆アルケニルスルホニル基、C₂₋₆アルキニルスルホニル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、C₂₋₆アルケニルカルボニル基及びC₂₋₆アルキニルカルボニル基の「置換基」における好適な例としては、水酸基、ハロゲン原子、ニトリル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、等があげられる。前記「置換基を有していてもよいアミノ基」における特に好適な例を具体的にあげると、メチルアミノ基、エチルアミ

ノ基、*n*-プロピルアミノ基、*iso*-プロピルアミノ基、*n*-ブチルアミノ基、*iso*-ブチルアミノ基、*tert*-ブチルアミノ基、*n*-ペンチルアミノ基、*iso*-ペンチルアミノ基、ネオペンチルアミノ基、*n*-ヘキシルアミノ基、1-メチルプロピルアミノ基、1, 2-ジメチルプロピルアミノ基、2-エチルプロピルアミノ基、1-メチル-2-エチルプロピルアミノ基、1-エチル-2-メチルプロピルアミノ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルアミノ基、1-メチルブチルアミノ基、2-メチルブチルアミノ基、1, 1-ジメチルブチルアミノ基、2, 2-ジメチルブチルアミノ基、2-エチルブチルアミノ基、1, 3-ジメチルブチルアミノ基、2-メチルペンチルアミノ基、3-メチルペンチルアミノ基、*N*, *N*-ジメチルアミノ基、*N*, *N*-ジエチルアミノ基、*N*, *N*-ジ(*n*-プロピル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(*iso*-プロピル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(*n*-ブチル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(*iso*-ブチル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(*tert*-ブチル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(*n*-ペンチル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(*iso*-ペンチル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(ネオペンチル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(*n*-ヘキシル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(1-メチルプロピル)アミノ基、*N*, *N*-ジ(1, 2-ジメチルプロピル)アミノ基、*N*-メチル-*N*-エチルアミノ基、*N*-エチル-*N*-(*n*-プロピル)アミノ基、*N*-メチル-*N*-(*i*-プロピル)アミノ基、ビニルアミノ基、アリルアミノ基、(1-プロペニル)アミノ基、イソプロペニルアミノ基、(1-ブテン-1-イル)アミノ基、(1-ブテン-2-イル)アミノ基、(1-ブテン-3-イル)アミノ基、(2-ブテン-1-イル)アミノ基、(2-ブテン-2-イル)アミノ基、*N*, *N*-ジビニルアミノ基、*N*, *N*-ジアリルアミノ基、*N*, *N*-ジ(1-プロペニル)アミノ基、*N*, *N*-イソプロペニルアミノ基、*N*-ビニル-*N*-アリルアミノ基、エチニルアミノ基、1-プロピニルアミノ基、2-プロピニルアミノ基、ブチニルアミノ基、ペンチニルアミノ基、ヘキシニルアミノ基、*N*, *N*-ジエチニルアミノ基、*N*, *N*-(1-プロピニル)アミノ基、*N*, *N*-(2-プロピニル)アミノ基、*N*, *N*-ジブチニルアミノ基、*N*, *N*-ジペンチニルアミノ基、*N*, *N*-ジヘキシニルアミノ基、ヒドロキシメチルアミノ基、1-ヒドロキシエチルアミノ基、2-ヒドロキシエチルアミノ基、3-ヒドロキシ-*n*

ープロピル基、メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、*n*-プロピルスルホニルアミノ基、*iso*-プロピルスルホニルアミノ基、*n*-ブチルスルホニルアミノ基、*tert*-ブチルスルホニルアミノ基、ビニルスルホニルアミノ基、アリルスルホニルアミノ基、*iso*-プロペニルスルホニルアミノ基、*iso*-ペンテニルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、メチルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、*n*-プロピルカルボニルアミノ基、*iso*-プロピルカルボニルアミノ基、*n*-ブチルカルボニルアミノ基、*tert*-ブチルカルボニルアミノ基、ビニルカルボニルアミノ基、アリルカルボニルアミノ基、*iso*-プロペニルカルボニルアミノ基、*iso*-ペンテニルカルボニルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「置換基を有していてもよい」における当該「置換基」としては、ハロゲン原子（例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等）、水酸基、ニトロ基、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基（例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、等）、 C_{2-6} アルケニル基（例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1, 3-ヘキサンジエニル基、1, 6-ヘキサンジエニル基、等）、 C_{2-6} アルキニル基（例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサンジインイル基、1, 6-ヘキサンジインイル基、等）、 C_{1-6} アルコキシ基（例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、*sec*-プロポキシ基、*n*-ブト

キシ基、*i s o*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*i s o*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキソキシ基、等)、 C_{2-6} アルケニルオキシ基(例えばビニロキシ基、アリロキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、等)、 C_{2-6} アルキニルオキシ基(例えばエチニルオキシ基、1-プロピニルオキシ基、2-プロピニルオキシ基、等)、 C_{1-6} アルキルチオ基(例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i s o*-プロピルチオ基、*sec*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i s o*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、等)、 C_{2-6} アルケニルチオ基(例えばビニルチオ基、アリルチオ基、1-プロペニルチオ基、2-プロペニルチオ基、等)、 C_{2-6} アルキニルチオ基(例えばエチニルチオ基、1-プロピニルチオ基、2-プロピニルチオ基、等)、 C_{2-7} 脂肪族アシル基(例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチロイル基、等)、カルバモイル基、アリールアシル基、ヘテロアリールアシル基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{2-6} アルケニルスルホニル基、 C_{2-6} アルキニルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルスルフィニル基、 C_{2-6} アルケニルスルフィニル基、 C_{2-6} アルキニルスルフィニル基(例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、*i s o*-プロピルスルホニル基、*n*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基、ビニルスルホニル基、アリルスルホニル基、*i s o*-プロペニルスルホニル基、*i s o*-ペンテニルスルホニル基、エチルスルホニル基、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、*n*-プロピルスルフィニル基、*i s o*-プロピルスルフィニル基、*n*-ブチルスルフィニル基、*tert*-ブチルスルフィニル基、ビニルスルフィニル基、アリルスルフィニル基、*i s o*-プロペニルスルフィニル基、*i s o*-ペンテニルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、等)、ホルミル基、 C_{3-8} シクロアルキル基(例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、等)、 C_{3-8} シクロアルケニル基(例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル基、等)、5乃至14員非芳香族複素環式基(例えばピロリジニル基、ピロリル基、ピペリジ

ニル基、ピペラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリジル基、イミダゾリジル基、モルホリル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリニル基、ジヒドロフリル基、ジヒドロピラニル基、イミダゾリニル基、オキサゾリニル基、ピリドン環から誘導される基、フタルイミド環やスクシンイミド環から誘導される基、等)、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基(例えばフェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、ビフェニル基、インダセニル基、等)、5乃至14員芳香族複素環式基(例えばピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジル基、フタラジル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、フリル基、ピラニル基、シクロペントピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等)、等の基があげられ、これらの置換基は更に置換基を有していてもよい。

前記式(I)において、前記「置換基を有していてもよいカルバモイル基」における当該「置換基」の好適な例をあげると、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい C_{6-}

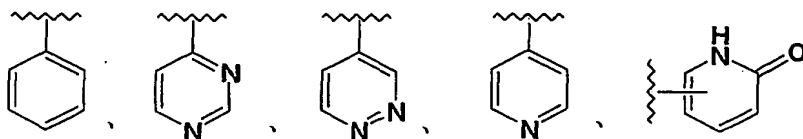
$_{14}$ 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、等から選ばれる基があげられ、カルバモイル基の窒素原子は、前記置換基群から選ばれる1又は2個の基で置換されていてもよい。更に、前記置換基どうしが結合により一緒になって、3乃至14員含窒素環（例えばピロリジル基、ピロリニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、モルフォリニル基、テトラヒドロピラニル基、アジリジニル基、オキシラニル基、オキサチオラニル基、フタルイミドイル基、スクシンイミドイル基、ピロリル基、ピリル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピラゾリル基、等）を形成してもよく、且つ更に、該含窒素環は置換基を有していてもよい。

前記式（I）において、 R^1 及び/又は R^2 における好適な基は特に限定されないが、より好適な基としては、水素原子、それぞれ置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-7} 脂肪族アシル基、等があげられ、更に好適な例としては水素原子があげられる。

前記式（I）において、 R^3 における好適な基は特に限定されないが、より好適な基としては、水素原子、アミノ基、シアノ基、それぞれ置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、フェニル、ナフチル、ピリル、ピリダジル、ピリミル、ピラジル、チエニル、フリル、イミダゾリル基、等があげられ、更に好適な例としては水素原子があげられる。

前記式（I）において、 R^4 は、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、少なくとも1以上の不飽和結合を有している5乃至14員非芳香族複素環式基、又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し、好適な基をあげると、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基（例えばフェニル基、ナフチル基、等）、5乃至14員非芳香族複素環式基（例えばピロリジニル基、ピロリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、イミダゾリニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、モルフォリニル基、テトラヒドロピラニル基、アジリジニル基、オキシラニル基、オキサチオラニル基、窒素原子が置換されていてもよい6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジニル基、窒素原子が置換されてもよい2-オキソ-1,

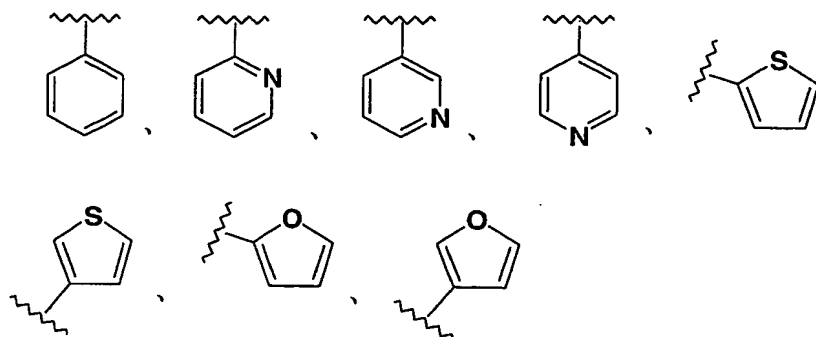
2-ジヒドロピリジニル基等)又は5乃至14員芳香族複素環式基(例えばピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キノリジニル基、フタラジニル基、ナフチリジル基、キノキサリル基、キナゾリル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、フリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンズチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジル基、イソキサゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフリル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等)があげられ、更にこれらの基は置換基を有していてもよい。R⁴におけるより好適な例をあげると、例えば、それぞれ置換基を有していてもよい式



等で表される基があげられる。なお、前記6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジニル基または2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジニル基が置換基を有する場合には、該置換基が窒素原子に結合する場合も含まれる。

前記式(I)において、R⁵は、それぞれ置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基又は5乃至14員芳香族複素環式基を示し、好適な基をあげると、C₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基(例えばフェニル基、ナフチル基、等)又は5乃至14員芳香族複素環式基(例えばピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、キノリジニル基、フタラジニル基、ナフチリジル基、キノキサリル基、キナゾリル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、フリル基、ピラニル基、シクロペンタピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンズチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル

ル基、フェノチアジル基、イソキサゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフリル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等) があげられ、更にこれらの基は置換基を有していてもよい。R⁵におけるより好適な例をあげると、例えば、それぞれ置換基を有していてもよい式



等で表される基があげられる。

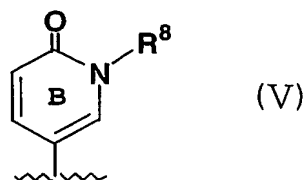
R³、R⁴、及びR⁵における「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基」及び「置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基」における当該「置換基」における〔1〕好適な例をあげると、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルコキシ基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニルチオ基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニルチオ基、置換されたカルボニル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニルスルホニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニルスルホニル基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルスルフィニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニルスルフィニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニルスルフィニル基、ホルミル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基及び置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環

式基から選ばれる1個以上の基があげられ、[2]より好適には、(1)水酸基、(2)ハロゲン原子、(3)シアノ基、(4)ニトロ基、(5)(i)水酸基、(ii)シアノ基、(iii)ハロゲン原子、(iv) C_{1-6} アルキルアミノ基、(v)ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、(vi) C_{2-6} アルケニルアミノ基、(vii)ジ(C_{2-6} アルケニル)アミノ基、(viii) C_{2-6} アルキニルアミノ基、(ix)ジ(C_{2-6} アルキニル)アミノ基、(x) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、(xi) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、(xii) $N-C_{2-6}$ アルケニル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基、(xiii)アラルキルオキシ基、(xiv)TBDMMSオキシ基、(xv) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、(xvi) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基、(xvii) C_{2-6} アルケニルカルボニルオキシ基、(xviii) C_{2-6} アルキニルカルボニルオキシ基、(xix) $N-C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、(xx) $N-C_{2-6}$ アルケニルカルバモイル基及び(xxi) $N-C_{1-6}$ アルキニルカルバモイル基から選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてよい C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基又は C_{2-6} アルキニル基、(6)(i) C_{1-6} アルキルアミノ基、(ii)アラルキルオキシ基及び(iii)水酸基から選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてよい C_{1-6} アルコキシ基、 C_{2-6} アルケニルオキシ基又は C_{2-6} アルキニルオキシ基、(7)(i)水酸基、(ii)ニトリル基、(iii)ハロゲン原子、(iv) C_{1-6} アルキルアミノ基、(v)アラルキルオキシ基、(vi)TBDMMSオキシ基、(vii) C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基、(viii) C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基及び(ix) C_{1-6} アルキルカルバモイル基から選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてよい C_{1-6} アルキルチオ基、 C_{2-6} アルケニルチオ基又は C_{2-6} アルキニルチオ基、(8)(i) C_{1-6} アルコキシ基、(ii)アミノ基、(iii) C_{1-6} アルキルアミノ基、(iv)ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、(v) C_{2-6} アルケニルアミノ基、(vi)ジ(C_{2-6} アルケニル)アミノ基、(vii) C_{2-6} アルキニルアミノ基、(viii)ジ(C_{2-6} アルキニル)アミノ基、(viii) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルケニルアミノ基、(ix) $N-C_{1-6}$ アルキル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基及び(x) $N-C_{2-6}$ アルケニル- $N-C_{2-6}$ アルキニルアミノ基から選ばれる基で置換されたカルボニル基、(9)(i) C_{1-6} アルキル基、(ii) C_{2-6} アルケニル基、(iii) C_{2-6} アルキニル基、(iv) C_{1-6} アルキルスルホニル基、(v) C_{2-6} アル

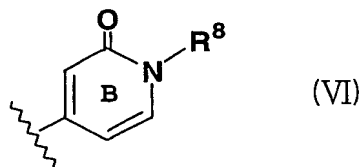
ケニルスルホニル基、(vi) C_{2-6} アルキニルスルホニル基、(vii) C_{1-6} アルキルカルボニル基、(viii) C_{2-6} アルケニルカルボニル基及び(ix) C_{2-6} アルキニルカルボニル基から選ばれる1又は2個の基で置換されていてもよいアミノ基、(10) C_{1-6} アルキルスルホニル基、(11) C_{2-6} アルケニルスルホニル基、(12) C_{2-6} アルキニルスルホニル基、(13) C_{1-6} アルキルスルフィニル基、(14) C_{2-6} アルケニルスルフィニル基、(15) C_{2-6} アルキニルスルフィニル基、(16) ホルミル基、(17) (i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) ニトリル基、(iv) C_{1-6} アルキル基、(v) C_{1-6} アルコキシ基、(vi) C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基及び(vii) アラルキル基から選ばれる1個以上の基でそれぞれ置換されていてもよい C_{3-8} シクロアルキル基又は C_{3-8} シクロアルケニル基、(18) (i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) ニトリル基、(iv) C_{1-6} アルキル基、(v) C_{1-6} アルコキシ基、(vi) C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基及び(vii) アラルキル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、(19) (i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) ニトリル基、(iv) C_{1-6} アルキル基、(v) C_{1-6} アルコキシ基、(vi) C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基及び(vii) アラルキル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、ならびに、(20) (i) 水酸基、(ii) ハロゲン原子、(iii) ニトリル基、(iv) C_{1-6} アルキル基、(v) C_{1-6} アルコキシ基、(vi) C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基及び(vii) アラルキル基から選ばれる1個以上の基で置換されていてもよい5乃至14員芳香族複素環式基から選ばれる1個以上の基があげられ、[3] 最も好適には、水酸基、ハロゲン原子（例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等）、シアノ基、ニトロ基、 C_{1-6} アルキル基（例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、*i*-ペンチル基、ネオペンチル基、*n*-ヘキシル基、等）、 C_{2-6} アルケニル基（例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、等）、 C_{2-6} アルキニル基（例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基、等）、 C_{1-6} アルコキシ基（メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、等）及び C_{2-6} アルケニル

オキシ基（ビニルオキシ基、アリルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、等）から選ばれる1個以上の基である。

本発明にかかる前記式（I）で表わされる化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物における好適な態様は特に限定されないが、その中でもより好適な態様をあげると、 R^4 が式



、もしくは式



〔式中、 R^8 は前記置換基群 a から選ばれる基を示し；B環は前記置換基群 a から選ばれる1乃至4個の基で置換されていてもよい含窒素6員環を示す。〕で表わされる6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジニル基、もしくは2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジニル基、又は1乃至2の置換基を有していてもよい4-ピリジニル基である化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物である。 R^8 におけるそれぞれの好適な態様は前記例示列举の如くである。

本願明細書における「塩」とは、本発明にかかる化合物と塩を形成する塩である。薬理学的に許容されるものが好ましい。好ましくはハロゲン化水素酸塩（例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等）、無機酸塩（例えば硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩等）有機カルボン酸塩（例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等）、有機スルホン酸塩（例えばメタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等）、アミノ酸塩（例えばアスパラギン酸

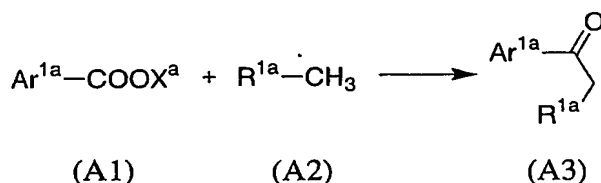
塩、グルタミン酸塩等)、四級アミン塩、アルカリ金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩(マグネシウム塩、カルシウム塩等)等があげられ、当該「薬理的に許容できる塩」として、より好ましくは塩酸塩、シュウ酸塩、等である。

また、本願明細書における「溶媒和物」とは、本発明にかかる化合物もしくはその塩の溶媒和物であり、特に限定されないが、好ましくは水和物、アルコール和物(例えばメタノール和物、エタノール和物、プロパノール和物、イソプロパノール和物等)、エステル和物(酢酸エチル和物等)、エーテル和物(メチルエーテル和物、エチルエーテル和物、THF等)、又はDMF和物等であり、特に好ましくは水和物、又はアルコール和物(例えばメタノール和物、エタノール和物)等であり、また、薬理的に許容される溶媒が好ましい。

製造法

本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物の代表的な製造法について以下に示す。なお、以下に記載する「室温」とは、0乃至40℃付近をいう。

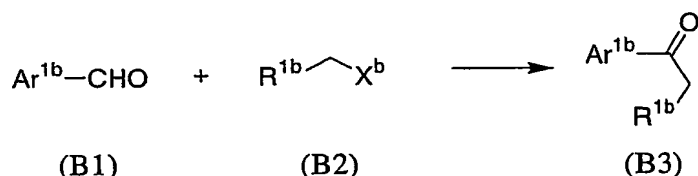
(製造法A)



式中、 Ar^{1a} は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し、 X^a は C_{1-6} アルキル基を示し、 R^{1a} はその4位に窒素原子を有し、且つ、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基(例えば、4-ピリジル基、4-ピリミジニル基、4-ピリダジニル基等)を示す。本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物の製造原料としての化合物(A3)は、塩基存在下、芳香族カルボン酸エステル(A1)を式 $\text{R}^{1a}-\text{CH}_3$ で表わされる4-メチル芳香族複素環化合物(A2)と溶媒中で反応させ、脱アルコール縮合により製造することができる。使用する塩基は出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限

定されないが、好適にはリチウム　ビス（トリメチルシリル）アミドやリチウム　ジイソプロピルアミドに代表される２級アミンの金属塩等である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジエチレングリコール等のエーテル類である。反応温度は、通常、－７８℃乃至室温であり、好適には０℃付近である。

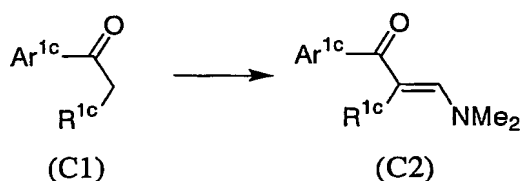
（製造法Ｂ）



式中、 Ar^{1b} 及び R^{1b} は同一又は相異なって置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい５乃至１４員芳香族複素環式基を示す。 X^b はハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基、又はアリアルスルホニルオキシ基を示す。本発明にかかる前記式（Ｉ）で表わされる化合物の製造原料としての化合物（Ｂ３）は、前記製造法Ａ以外にも、本製造法Ｂにより製造することができる。すなわち、芳香族アルデヒド（Ｂ１）から調製される芳香族トリアルキルシリルシアノヒドリン化合物と式 $\text{R}^{1b}\text{-CH}_2\text{-X}^b$ で表わされる化合物（Ｂ２）を塩基存在下縮合させた後に、フッ素化合物を作用させ、脱シアニ化トリアルキルシリル化して製造する。（Ｂ１）から芳香族トリアルキルシリルシアノヒドリンを調製する試薬としては、トリメチルシリルシアニドに代表されるシアニ化トリアルキルシリル化合物を用いるのが好ましい。この際、触媒としてヨウ化亜鉛（II）等の金属塩を併用するのも好ましく、速やかに反応を進行させることができる。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはリチウム　ビス（トリメチルシリル）アミドやリチウム　ジイソプロピルアミドに代表される２級アミンの金属塩、等である。使用するフッ素化合物は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはフッ化水素酸、ア

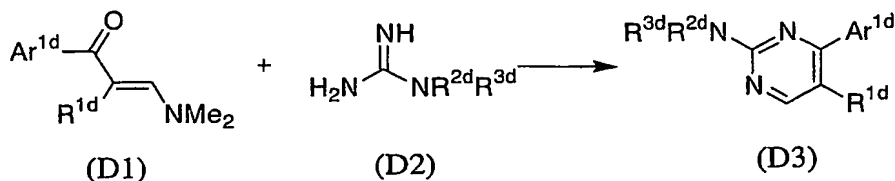
ミンのフッ化水素酸塩であり、より好適にはフッ化テトラブチルアンモニウムである。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコール等のエーテル類である。反応温度としては、 -78°C 乃至室温が好ましい。

(製造法C)



式中、 Ar^{1c} 及び R^{1c} は同一又は相異なって置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。3-(ジメチルアミノ)-2-プロペン-1-オン誘導体(C2)は、本発明にかかる化合物(I)の製造原料である。(C2)は、前記製造法A又はBで製造した(C1)の活性メチレンに N,N -ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタールを作用させて製造することができる。本反応は、無溶媒で行うのが最も好ましいが、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解する溶媒(例えば N,N -ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、 N -メチルピロリドン、ベンゼン、トルエン、等)等で希釈して行っても好ましい結果を得ることができる。反応温度は、通常、室温乃至 120°C であり、好ましくは 100°C 付近である。

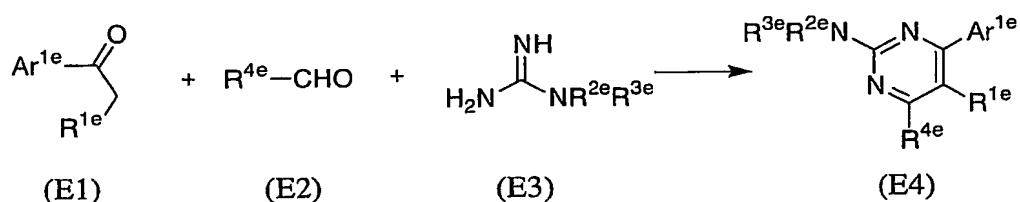
(製造法D)



式中、 Ar^{1d} 及び R^{1d} は同一又は相異なって置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。 R^{2d} 及び R^{3d} は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよ

いC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基、又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。本発明にかかる化合物(D3)は、塩基存在下において前記製造法Cで製造した3-(ジメチルアミノ)-2-プロペン-1-オン誘導体(D1)にグアニジン誘導体(D2)を反応させることにより製造することができる。使用するグアニジン誘導体(D2)は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、または酢酸等の酸と塩を形成したものであってもよい。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩であり、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム*t*-ブトキシドなどのアルカリ金属のアルコキシドでもよい。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず、出発物質及び塩基をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、エタノールなどが好適である。反応温度は室温から120℃が好適であるが、さらに好ましくは、70℃付近である。

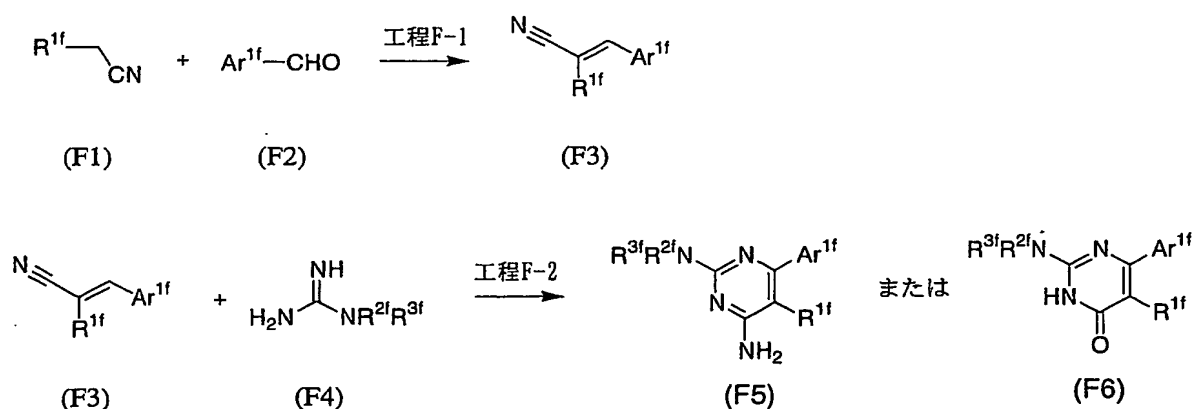
(製造法E)



式中、Ar^{1e}、R^{1e}及びR^{4e}は同一又は相異なって置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し、R^{2e}及びR^{3e}は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロ

アルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。本発明にかかる化合物(E4)は、前記製造法A又はBで製造した化合物(E1)に、塩基存在下、アルデヒド(E2)及びグアニジン誘導体(E3)を反応させた後、酸化剤にて芳香化することにより製造することができる。使用するグアニジン誘導体(E3)は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、または酢酸等の酸と塩を形成したものであってもよい。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム*t*-ブトキシドなどのアルカリ金属のアルコキシドであり、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩でもよい。用いる酸化剤としては、活性二酸化マンガンなどのマンガン化合物、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノンなどのキノン類及び硫黄などが挙げられる。用いる溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質及び中間体をある程度溶解するもの、例えば、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、又はそれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度は0℃から120℃が好ましい。

(製造法F)



式中、 Ar^{1f} 及び R^{1f} は同一又は相異なって置換基を有していてもよい C_{6-14}

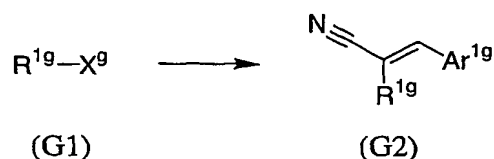
芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。 $R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。本発明にかかる化合物(F5)および本発明にかかる化合物(I)の製造原料としての(F6)は本製造法Fの工程F-1およびF-2により製造される。

工程F-1；本工程は化合物(F1)に塩基存在下、アルデヒド化合物(F2)を脱水縮合し、化合物(F3)を製造する工程である。反応に用いる塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシドなどのアルカリ金属のアルコキシドが好適であるが、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩を用いてもよい。反応は、反応を阻害せず、出発物質及び中間体のある程度溶解するもの、例えば、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、又はそれらの混合溶媒などの中で行われる。反応は0℃から120℃で行われる。

工程F-2；本工程は工程F-1で得られた化合物(F3)に塩基存在下グアニジン誘導体(F4)を反応させた後、酸化剤にて芳香化し、ピリミジン誘導体(F5)を製造する工程である。使用するグアニジン誘導体(F4)は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、または酢酸等の酸と塩を形成したものであってもよい。反応に用いる塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシドなどのアルカリ金属のアルコキシドが好適であるが、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩を用いてもよい。反応に用いる酸化剤としては、活性二酸化マンガンなどのマンガン化合物、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノンなどのキノン類及び硫黄などが挙げられる。反応は、反応

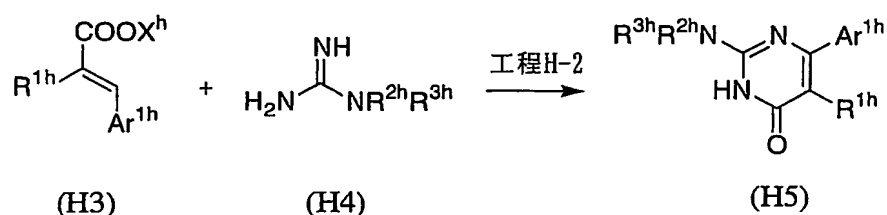
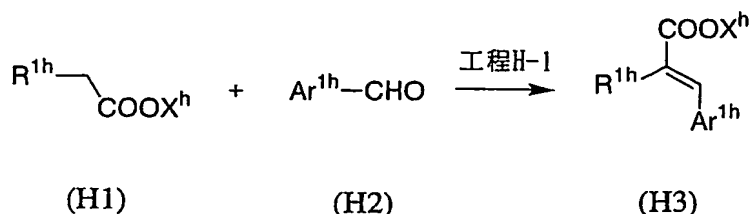
を阻害せず、出発物質及び中間体がある程度溶解するもの、例えば、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、又はそれらの混合溶媒などの中で行われる。反応は0℃から120℃で行われる。なお、工程F-1において化合物(F3)を単離することなく、反応当初からグアニジン誘導体(F4)を共存させても、次いで酸化剤にて芳香化することによってピリミジン誘導体(F5)を製造することができる。さらに、工程F-2の化合物(F3)とグアニジン誘導体(F4)との塩基存在下の反応において含水条件下で反応(加熱)を2乃至7日間といった長時間行い、次いで酸化反応に供するとピリミジノン誘導体(F6)が得られる。

(製造法G)



式中、 Ar^{1g} 、 R^{1g} は同一又は相異なって置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し、 X^g はハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基又はアリールスルホニルオキシ基を示す。本製造法は前記製造法Fにおける(F3)の別途合成法である。すなわち、塩基及びパラジウム触媒存在下、化合物(G1)にシアノメチルホスホン酸ジエステルを反応させた後に、式 $\text{Ar}^{1g}-\text{CHO}$ で表わされるアルデヒド化合物を脱リン酸縮合し、化合物(G2)を製造する工程である。反応に用いる塩基としては水素化ナトリウム、パラジウム触媒としてはテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)がそれぞれ好ましい。反応溶媒はジメトキシエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類が好ましい。反応は0℃から120℃で行われる。

(製造法H)



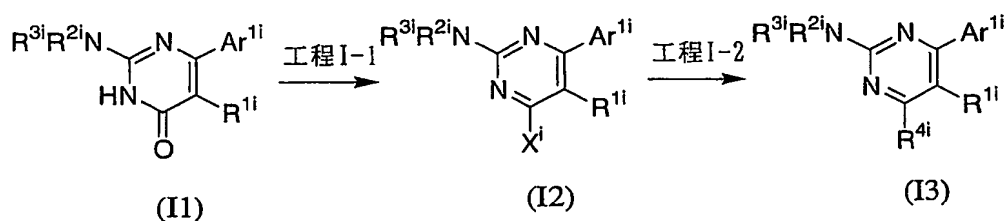
式中、 Ar^{1h} 及び R^{1h} は同一又は相異なって置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。 R^{2h} 及び R^{3h} は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し、 X^h は C_{1-6} アルキル基を示す。本製造法は前記製造法Fにおける(F6)の別途合成法である。

工程H-1；本工程は、塩基存在下、カルボン酸無水物を用い、化合物(H1)に化合物(H2)を脱水縮合し、化合物(H3)を製造する工程である。反応に用いる塩基としては、トリエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン類が挙げられる。カルボン酸無水物としては、無水酢酸が好ましい。反応は室温から120℃で行われる。

工程H-2；本工程は工程H-1で得られた化合物(H3)に塩基存在下グアニジン誘導体(H4)を反応させた後、酸化剤にて芳香化し、本発明にかかる前記式(I)の製造原料としてのピリミジノン誘導体(H5)を製造する工程である。使用するグアニジン誘導体(H4)は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、または酢酸等の酸と塩を

形成したものであってもよい。反応に用いる塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシドなどのアルカリ金属のアルコキシドが好適であるが、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩を用いてもよい。反応に用いる酸化剤としては、活性二酸化マンガンなどのマンガ化合物、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノンなどのキノン類、及び硫黄などが挙げられる。反応は、反応を阻害せず、出発物質及び中間体がある程度溶解するもの、例えば、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、又はそれらの混合溶媒などの中で行われる。反応は0℃から120℃で行われる。

(製造法 I)



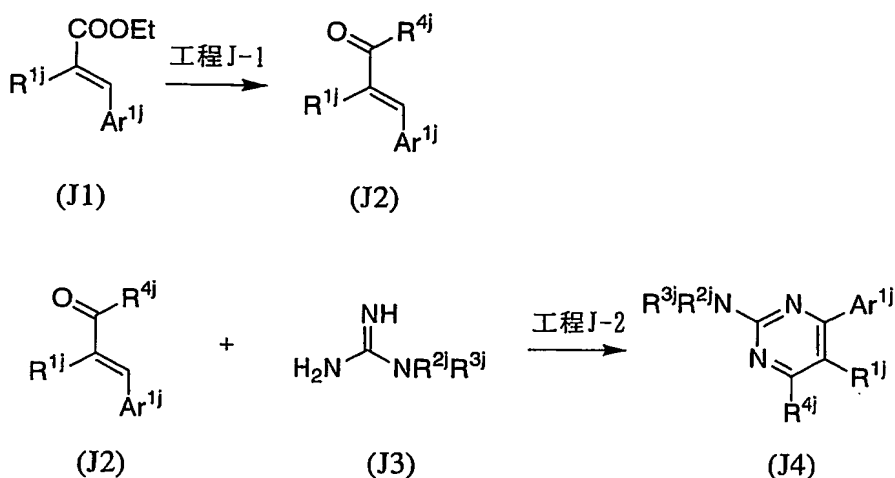
式中、Ar¹ⁱ及びR¹ⁱは同一又は相異なって置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。R²ⁱ及びR³ⁱは同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基、又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し、R⁴ⁱは置換基を有していてもよい酸素原子を示す。Xⁱはハロゲン原子を示す。本発明にかかる化合物(I2)および(I3)は、本製造法Iにより製造される。

工程 I-1；本工程は、前記製造法Fあるいは製造法Hで得られるピリミジノン誘導体(I1)のオキシ基をハロゲン原子に変換して本発明にかかる4-ハロゲノピ

リミジン誘導体（I 2）に導く工程である。反応は無溶媒又はアセトニトリル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどの溶媒に懸濁し、オキシ塩化リン、オキシ臭化リンなどのハロゲン化剤を作用させて70℃から120℃で行われる。反応系にジメチルアニリン、ジイソプロピルエチルアミン、トリプロピルアミンなどの三級アミン、テトラエチルアンモニウムクロリドなどの四級アミンの塩やN, N-ジメチルホルムアミドなどを添加すると反応が促進される。

工程 I-2；本工程は、上記工程 I-1 で得られた4-ハロゲノピリミジン誘導体（I 2）にアルカリ金属アルコキシドを作用させ、4位のハロゲン原子をアルコキシ基に変換し、本発明にかかる4-アルコキシピリミジン誘導体（I 3）に導く工程である。アルカリ金属アルコキシドは、溶媒中または無溶媒で、アルコールにアルカリ金属または塩基を作用させることで調製される。使用するアルカリ金属としてはナトリウム、カリウムが好適である。反応に使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、水素化ナトリウムなどのアルカリ金属水素化物が好適であり、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドなどのアルカリ金属のアルコキシドでもよい。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず、出発物質及び塩基をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル類、あるいはそれらの混合溶媒などが好適である。反応温度は室温乃至120℃が好ましい。

（製造法 J）



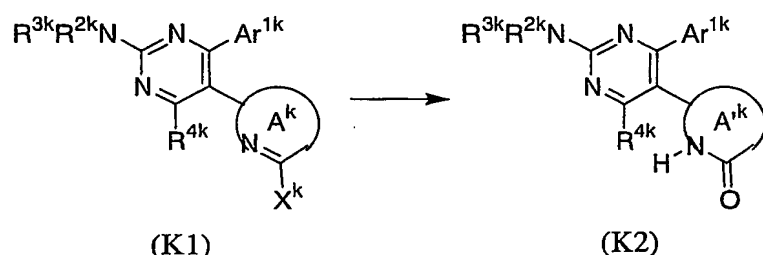
式中、 Ar^{1j} 及び R^{1j} は同一又は相異なって置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい 5 乃至 14 員芳香族複素環式基を示す。 R^{2j} 及び R^{3j} は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい 5 乃至 14 員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、又は置換基を有していてもよい 5 乃至 14 員芳香族複素環式基を示し、 R^{4j} は置換基を有していてもよいアルキル基を示す。本発明にかかる化合物 (J4) は本製造法 J により製造される。

工程 J-1 ; 本工程は、前記製造法 H の工程 H-1 で得られる化合物 (J1) にグリニア試薬を反応させ、化合物 (J2) に導く工程である。反応は、反応を阻害せず、出発物質及び中間体のある程度溶解するもの、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタンなどのエーテル類の中で行われる。反応は $-78^{\circ}C$ 乃至室温で行われる。

工程 J-2 ; 本工程は、上記工程 J-1 で得られた化合物 (J2) に塩基存在下グアニジン誘導体 (J3) を反応させた後、酸化剤にて芳香化し、本発明にかかるピリミジン誘導体 (J4) を製造する工程である。使用するグアニジン誘導体 (J3) は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、または酢酸等の酸と塩を形成したものであってもよ

い。反応に用いる塩基としては、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシドなどのアルカリ金属のアルコキシドが好適であるが、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩を用いてもよい。反応に用いる酸化剤としては、活性二酸化マンガンなどのマンガン化合物、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノンなどのキノン類及び硫黄などが挙げられる。反応は、反応を阻害せず、出発物質及び中間体をある程度溶解するもの、例えば、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、又はそれらの混合溶媒などの中で行われる。反応は0℃から120℃で行われる。

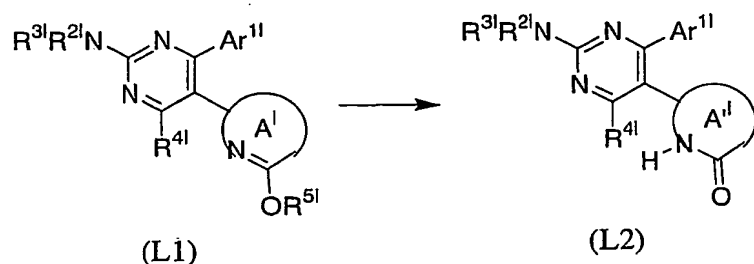
(製造法K)



式中、 Ar^{1k} は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。 R^{2k} 及び R^{3k} は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し、 R^{4k} は水素原子、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい窒素原子、置換基を有していてもよ

い酸素原子、又は置換基を有していてもよい硫黄原子を示し、 A^k 環はピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基を示し、 A'^k 環はジヒドロオキソピリジニル基、ジヒドロオキソピリミジニル基、ジヒドロオキソピラジニル基、ジヒドロオキソピリダジニル基を示す。 X^k はハロゲン原子を示す。本工程は、5-（ α -ハロゲノ含窒素ヘテロアリール）ピリミジン（K 1）のハロゲン原子（ X^k ）を4-メトキシベンジルアルコキシドと置換することにより4-メトキシベンジロキシ基に変換した後に、酸処理して本発明にかかる5-（ α -オキソ含窒素ヘテロサイクリル）ピリミジン（K 2）を製造する工程である。4-メトキシベンジルアルコキシドの調製は4-メトキシベンジルアルコールにナトリウム、もしくはカリウムなどのアルカリ金属、又は水素化ナトリウムなどの塩基を用い、無溶媒もしくは N,N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの溶媒で希釈して室温から120℃にて行う。反応に用いる酸としてはトリフルオロ酢酸、塩酸、臭素酸などが挙げられる。反応は無溶媒もしくはジクロロメタン、ジクロロエタン、テトラヒドロフランなどの溶媒で希釈して室温乃至150℃にて行う。

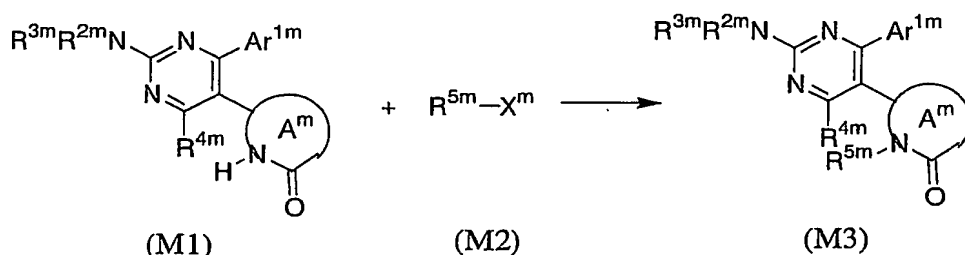
（製造法L）



式中、 Ar^{11} は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。 R^{21} 及び R^{31} は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し、 R^{41} は水素原子、シア

ノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい窒素原子、置換基を有していてもよい酸素原子、又は置換基を有していてもよい硫黄原子を示し、 $R^{5'}$ は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、 A^1 環はピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基を示し、 A'^1 環はジヒドロオキソピリジニル基、ジヒドロオキソピリミジニル基、ジヒドロオキソピラジニル基、ジヒドロオキソピリダジニル基を示す。本工程は、5-(α -アルコキシ含窒素ヘテロアリール)ピリミジン(L1)のアルキル基を加水分解して本発明にかかる5-(α -オキソ含窒素ヘテロサイクリル)ピリミジン(L2)を製造する工程である。反応は塩化水素酸、臭化水素酸、硫酸等の鉱酸の水溶液の中で、あるいは水と例えば酢酸との混合溶媒の中で、室温乃至120℃で行われる。

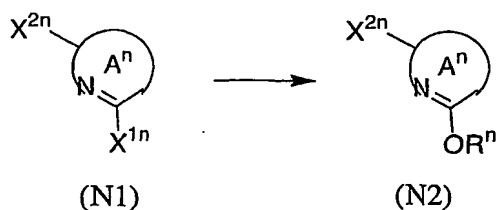
(製造法M)



式中、 Ar^{1m} は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。 R^{2m} 及び R^{3m} は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し、 R^{4m} は水素原子、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6}

$-_6$ アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい窒素原子、置換基を有していてもよい酸素原子、又は置換基を有していてもよい硫黄原子を示し、 R^{5m} は置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、又は置換基を有していてもよいアルキニル基を示し、 A^m 環はジヒドロオキソピリジニル基、ジヒドロオキソピリミジニル基、ジヒドロオキソピラジニル基、ジヒドロオキソピリダジニル基を示す。本工程は、5- (α -オキソ含窒素ヘテロサイクリル) ピリミジン (M1) の A^m 環上の窒素原子に置換基を導入し、本発明にかかる化合物 (M3) を製造する工程である。反応は塩基の存在下に溶媒中ハロゲン化アルキル化合物等と反応することにより行われる。塩基としてはナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシド、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムが、溶媒としてはメタノール、エタノールのようなアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、*N*-メチルピロリドン、又はそれらの混合溶媒などを挙げることができる。反応温度は0℃から100℃で行われる。

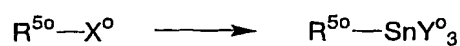
(製造法N)



式中、 R^n は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基を示し、 A^n 環はピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基を示し、 X^{1n} および X^{2n} は、同一または相異なってもよいハロゲン原子を示す。本工程は、 α -ハロゲノ含窒素ヘテロアリール化合物 (N1) に溶媒中、アルカリ金属アルコキシドを作用させ、本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物の製造原料としての α -アル

コキシ含窒素ヘテロアリール化合物（N2）を製造する工程である。アルカリ金属アルコキシドは、溶媒中または無溶媒で、アルコールにアルカリ金属または塩基を作用させることで調製される。使用するアルカリ金属としてはナトリウム、カリウムが好適である。反応に使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、水素化ナトリウムなどのアルカリ金属水素化物が好適であり、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシドなどのアルカリ金属のアルコキシドでもよい。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず、出発物質及び塩基をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル類、あるいはそれらの混合溶媒などが好適である。反応温度は室温から120℃が好ましい。

（製造法O）



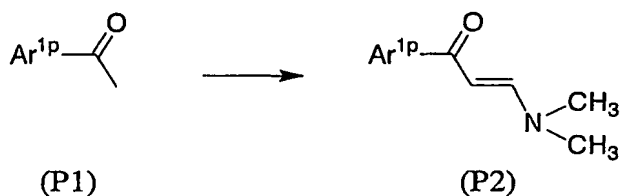
（O1）

（O2）

式中、 R^{50} は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を、 X^0 はハロゲン原子を、 Y^0 は C_{1-6} アルキル基を示す。本発明にかかる前記式（I）で表わされる化合物の製造原料としてのスズ試薬（O2）は、化合物（O1）をリチオ化した後、ハロゲントリアルキルスズを作用させて製造することができる。リチオ化反応においては、*n*-ブチルリチウム、*s*-ブチルリチウム、*t*-ブチルリチウム等のアルキルリチウムの使用が好ましい。使用するハロゲントリアルキルスズは、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には塩化トリブチルスズ、塩化トリメチルスズ、または臭化トリエチルスズ、等である。反応に用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、等のエーテル類、またはヘキサン、ヘプタン

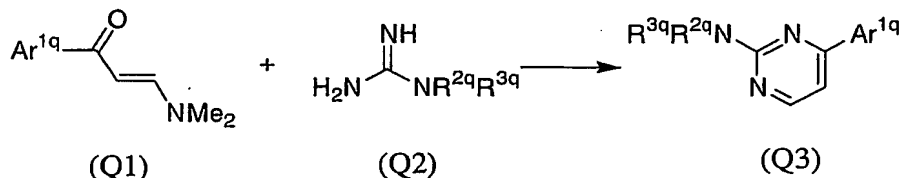
等の炭化水素、あるいはそれらの混合溶媒である。反応温度は、 -100°C 乃至室温が好ましい。

(製造法P)



式中、 Ar^{1p} は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物の製造原料としての3-(ジメチルアミノ)-2-プロペン-1-オン誘導体(P2)は、化合物(P1)にN,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを作用させて製造することができる。本反応は、無溶媒で行うのが最も好ましいが、反応を阻害せず出発物質をある程度溶解する溶媒(例えばN,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N-メチルピロリドン、ベンゼン、トルエン、等)等で希釈して行っても好ましい結果を得ることができる。反応温度は、通常、室温乃至 120°C であり、好ましくは 100°C 付近である。

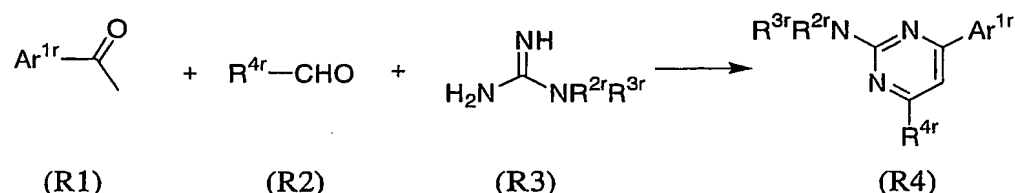
(製造法Q)



式中、 Ar^{1q} は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。 R^{2q} 及び R^{3q} は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族

複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。本工程は前記製造法Pで得られる3-(ジメチルアミノ)-2-プロペン-1-オン誘導体(Q1)にグアニジン誘導体(Q2)を反応させることにより、本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物の製造原料としてのピリミジン誘導体(Q3)を製造する工程である。使用するグアニジン誘導体(Q2)は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、または酢酸等の酸と塩を形成したものであってもよい。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩であり、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム*t*-ブトキシドなどのアルカリ金属のアルコキシドでもよい。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず、出発物質及び塩基をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、エタノールなどが好適である。反応温度は室温から120℃が好適であるが、さらに好ましくは、100℃付近である。

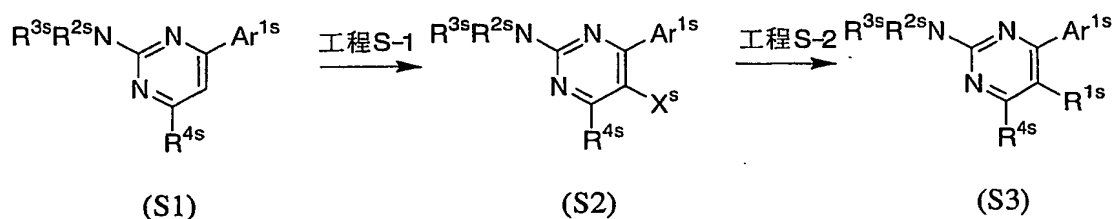
(製造法R)



式中、 Ar^{1r} 及び R^{4r} は同一又は相異なって置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し、 R^{2r} 及び R^{3r} は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基

を示す。本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物の製造原料としての化合物 (R 4) は、化合物 (R 1) に塩基存在下アルデヒド (R 2) 及びグアニジン誘導体 (R 3) を反応させた後、酸化剤にて芳香化することにより製造することができる。使用するグアニジン誘導体 (R 3) は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、または酢酸等の酸と塩を形成したものであってもよい。使用する塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシドなどのアルカリ金属のアルコキシドであり、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属の炭酸塩でもよい。用いる酸化剤としては、活性二酸化マンガンなどのマンガン化合物、2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノンのキノン類及び硫黄などが挙げられる。用いる溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質及び中間体のある程度溶解するもの、例えば、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、又はそれらの混合溶媒等が挙げられる。反応温度は0℃乃至120℃が好ましい。

(製造法 S)



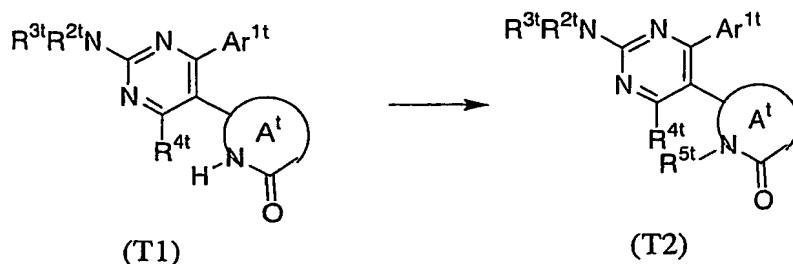
式中、Ar^{1s}およびR^{1s}は同一又は相異なって置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。R^{2s}及びR^{3s}は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基、又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環

式基を示す。R^{4s}は水素原子、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。X^sはハロゲン原子を示す。本発明にかかる化合物(S3)は、本製造法Sにより製造することができる。

工程S-1；本工程は上記製造法QまたはRで得られたピリミジン誘導体(S1)のピリミジン環5位を溶媒中でハロゲン化剤によりハロゲン化し、5-ハロゲノピリミジン誘導体(S2)を製造する工程である。使用するハロゲン化剤としては、N-ブromoこはく酸イミド、臭素、等が好ましく、使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノール、等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、等のエーテル類、あるいはN,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、等である。反応温度は、通常、-20℃乃至室温である。

工程S-2；本工程は、上記製造工程S-1で得られた5-ハロゲノピリミジン誘導体(S2)を、溶媒中、パラジウム触媒存在下で、製造法Oで得られた化合物(O2)等のスズ試薬等を作用させ、本発明にかかるピリミジン誘導体(S3)を製造する工程である。使用するパラジウム触媒は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、酢酸パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)、等である。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノール、等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、等のエーテル類、トルエン、キシレン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリジノン、等である。反応温度は、通常、室温乃至150℃であり、好ましくは、100℃付近である。

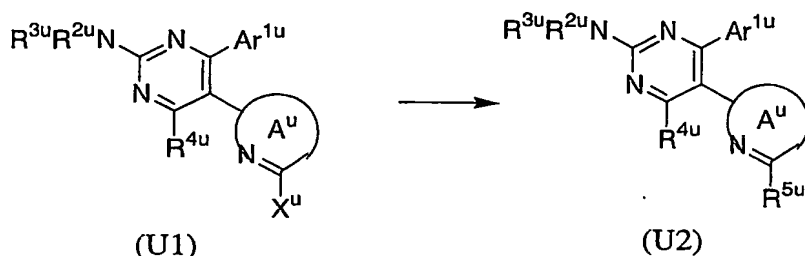
(製造法T)



式中、 Ar^{1t} は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。 R^{2t} 及び R^{3t} は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アシル基、又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基を示し、 R^{4t} は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい窒素原子、置換基を有していてもよい酸素原子、又は置換基を有していてもよい硫黄原子を示し、 R^{5t} は置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、 C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。 A^t 環はジヒドロオキソピリジニル基、ジヒドロオキソピリミジニル基、ジヒドロオキソピラジニル基、ジヒドロオキソピリダジニル基を示す。本発明にかかる化合物(T2)は、溶媒中、塩基および銅触媒の存在下、化合物(T1)とホウ素試薬とを反応させることにより製造することができる。反応に用いる塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、等の3級アミンである。用いる銅触媒は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、

また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には酢酸銅、臭化銅、硫酸銅、等の2価の銅化合物であり、より好適には酢酸銅である。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には*N,N*-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、ジクロロメタン等である。反応温度は0乃至120℃が好適である。

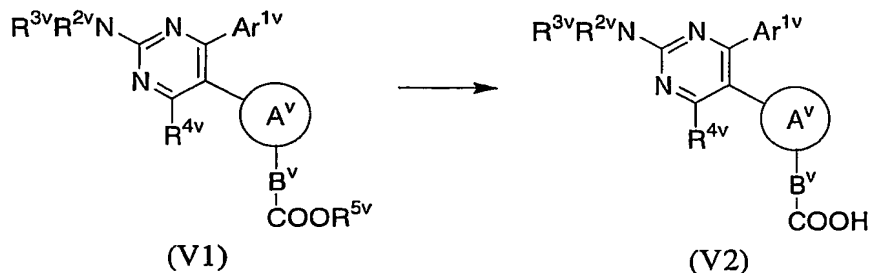
(製造法U)



式中、 Ar^1u は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し、 R^2u 及び R^3u は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アシル基、又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基を示し、 R^4u は水素原子、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい窒素原子、置換基を有していてもよい酸素原子を示し、 R^5u は置換基を有していてもよい窒素原子、置換基を有していてもよい酸素原子、又は置換基を有していてもよい硫黄原子を示す。 A^{u} 環はピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基を示し、

X^uはハロゲン原子、アルキルスルホニルオキシ基、又はアリールスルホニルオキシ基を示す。本発明にかかる化合物(U 2)は、溶媒中または無溶媒で、化合物(U 1)と求核試薬とを反応させることにより製造することができる。反応に用いる求核試薬は、1級または2級アミン、あるいはアルカリ金属アルコキシドが用いられる。アルカリ金属アルコキシドは、溶媒中または無溶媒で、アルコールにアルカリ金属または塩基を作用させることで調製される。アルカリ金属アルコキシドの調製に用いるアルカリ金属としてはナトリウム、カリウムが好適である。アルカリ金属アルコキシドの調製に用いる塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、水素化ナトリウムなどのアルカリ金属水素化物が好適であり、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシドなどのアルカリ金属のアルコキシドでもよい。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず、出発物質及び試薬をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル類、水、あるいはそれらの混合溶媒などが好適である。反応温度は室温から200℃が好ましい。

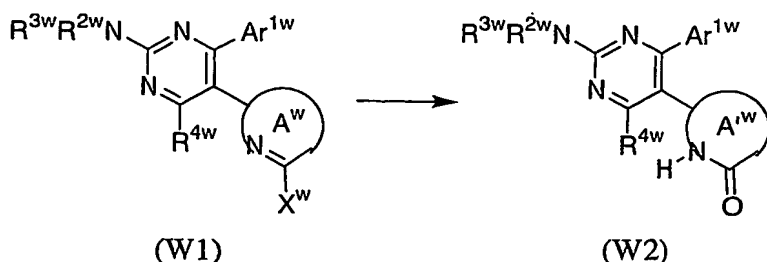
(製造法V)



式中、Ar^{1v}は置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。R^{2v}及びR^{3v}は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していても

よい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アシル基、又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基を示し、 R^4 は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい窒素原子、置換基を有していてもよい酸素原子、又は置換基を有していてもよい硫黄原子を示し、 R^5 は C_{1-6} アルキル基を示す。 A^v 環はピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ジヒドロオキソピリジニル基、ジヒドロオキソピリミジニル基、ジヒドロオキソピラジニル基、ジヒドロオキソピリダジニル基を示し、 B^v は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。本発明にかかる化合物(V2)は、溶媒中、化合物(V1)と塩基とを反応させることにより製造することができる。反応に用いる塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物である。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、1,2-ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、水、あるいはそれらの混合溶媒等である。反応温度は0℃から120℃が好ましい。

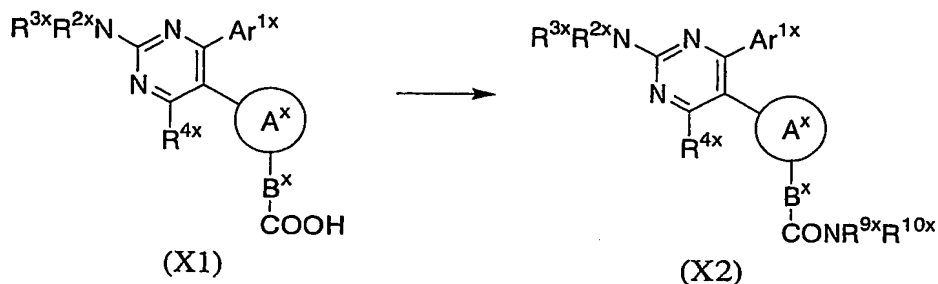
(製造法W)



式中、 Ar^{1w} は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。 R^{2w} 及び R^{3w} は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し、 R^{4w} は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい窒素原子、置換基を有していてもよい酸素原子、又は置換基を有していてもよい硫黄原子を示し、 A^w 環はピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基を示し、 A'^w 環はジヒドロオキソピリジニル基、ジヒドロオキソピリミジニル基、ジヒドロオキソピラジニル基、ジヒドロオキソピリダジニル基を示す。 X^w はハロゲン原子を示す。

本発明にかかる化合物(W2)は、例えば本製造法Wにより製造することができる。すなわち化合物(W2)は、原料としての化合物(W1)を酸性条件下にて加水分解し、製造することができる。用いる酸は、使用する原料、試薬、溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には塩酸、臭化水素酸、硫酸、等である。本反応は、水中で行うのが好ましく、水と例えば酢酸、またはエタノール等のアルコール類等との混合溶媒中に行ってもよい。また、反応温度は、通常、室温乃至120℃付近で、好適には80乃至100℃である。

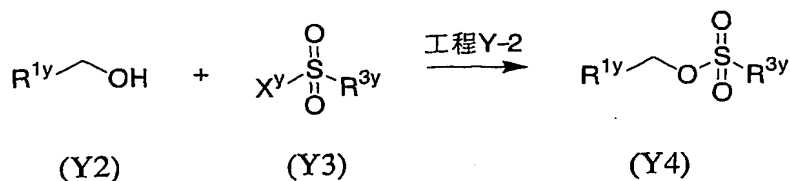
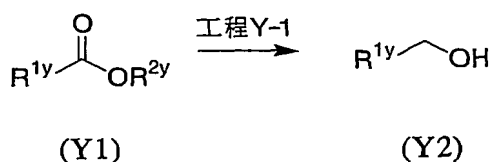
(製造法 X)



式中、 Ar^{1x} は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。 R^{2x} 及び R^{3x} は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アシル基、又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基を示し、 R^{4x} は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい窒素原子、置換基を有していてもよい酸素原子、又は置換基を有していてもよい硫黄原子を示し、 R^{9x} および R^{10x} は同一もしくは相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。 A^x 環はピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ジヒドロオキソピリジニル基、ジヒドロオキソピリミジニル基、ジヒ

ドロオキソピラジニル基、ジヒドロオキソピリダジニル基を示し、 B^* は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。本発明にかかる化合物(X2)は、溶媒中、縮合剤の存在下で、カルボン酸誘導体(X1)とアミンを脱水縮合することにより、製造することができる。使用する縮合剤としては、3-(3'-ジメチルアミノプロピル)-1-エチルカルボジイミド等が好ましい。反応は、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどを添加することにより加速される。また、カルボン酸に縮合させるアミンが塩化水素などと塩を形成している場合には、適量のトリエチルアミンなどの3級アミンを添加する。使用する溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコール、等のエーテル類、*N,N*-ジメチルホルムアミド、1-メチルピロリジノン、等が好ましい。反応温度は、通常、0乃至50℃であり、より好適には室温付近である。

(製造法Y)



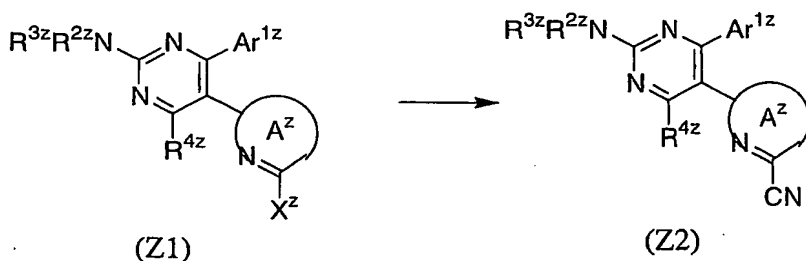
式中、 R^{1y} は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し、 R^{2y} は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示し、 R^{3y} は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置

換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。 X^z はハロゲン原子を示す。本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物の製造原料としての化合物(Y4)は、本製造法Yにより製造することができる。

工程Y-1；本工程は、化合物(Y1)を溶媒中、還元剤と反応させることにより、そのエステル基またはカルボキシル基をヒドロキシメチル基に変換し、化合物(Y2)へ導く工程である。使用する還元剤としては、テトラヒドロほう酸ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、ボラン-テトラヒドロフラン錯体等が好適である。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず、出発物質を程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、エタノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル類などが好適である。反応温度は -20°C 乃至室温が好ましい。

工程Y-2；本工程は、化合物(Y2)を溶媒中、塩基存在下で、スルホニルハライド誘導体(Y3)と反応させることにより、スルホン酸エステル誘導体(Y4)へ導く工程である。反応に用いる塩基はトリエチルアミン等の3級アミンが好適である。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等が好適である。反応温度は -20°C 乃至室温が好ましい。

(製造法Z)



式中、 Ar^{1z} は置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し、 R^{2z} 及び R^{3z} は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を

有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アシル基、又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基を示し、 R^4 は水素原子、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい窒素原子、置換基を有していてもよい酸素原子、又は置換基を有していてもよい硫黄原子を示す。 A^2 環はピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基を示し、 X^2 はハロゲン原子を示す。本発明にかかる化合物(Z 2)は、溶媒中、化合物(Z 1)とシアン化アルカリ金属とを反応させることにより製造することができる。反応に用いるシアン化アルカリ金属としてはシアン化ナトリウム、シアン化カリウムが好適である。使用する溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジメチルスルホキシド、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン等である。反応温度は100℃から200℃が好ましい。

以上が本発明にかかる化合物(I)の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物は、塩や溶媒和物を形成していてもよく、反応を阻害しないものであれば特に限定されるものではない。また、本発明に係る化合物(I)がフリー体として得られる場合、前記の化合物(I)が形成していてもよい塩の状態に常法に従って変換することができる。また、本発明に係る化合物(I)について得られる種々の異性体(例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回轉異性体、立体異性体、互変異性体、等)は、通常の分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー(例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等)を用いる

ことにより精製し、単離することができる。

本発明にかかる前記式 (I) で表わされる化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、慣用される方法により製剤化することが可能で、好ましい剤形としては錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等があげられる。製剤化には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、及び必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。これらの成分としては例えば (1) 大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油； (2) 流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素； (3) ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油； (4) セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール； (5) シリコン樹脂； (6) シリコン油； (7) ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤； (8) ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子； (9) エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール； (10) グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール； (11) グルコース、ショ糖などの糖； (12) 無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体； (13) 精製水などがあげられる。1) 賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等； 2) 結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロック

ポリマー、メグルミン、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等；3) 崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等；4) 滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油、等；5) 着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものであれば、いかなるものでもよく；6) 矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜腦、桂皮末等；7) 抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、等、医薬品に添加することが許可されているものがそれぞれ用いられる。

1) 経口製剤は、本発明にかかる化合物又はその塩に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。2) 錠剤・顆粒剤の場合には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。3) シロップ剤、注射用製剤、点眼剤、等の液剤の場合は、pH調整剤、溶解剤、等張化剤、等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤、緩衝剤、懸濁化剤、抗酸化剤、等を加えて、常法により製剤化する。該液剤の場合、凍結乾燥物とすることも可能で、また、注射剤は静脈、皮下、筋肉内に投与することができる。懸濁化剤における好適な例としては、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、等；溶解補助剤における好適な例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；安定化剤における好適な例としては、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等；保存剤における好適な例としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール等があげられる。また、4) 外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワッ

クス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤、等の成分を配合することもできる。

本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、薬剤に対する感受性差、疾患の具体的な種類、等に応じて異なるが、通常、成人の場合は1日あたり経口投与で約30 μ gないし10g、好ましくは100 μ gないし5g、さらに好ましくは100 μ gないし100mgを、注射投与で約30 μ gないし1g、好ましくは100 μ gないし500mg、さらに好ましくは100 μ gないし30mgをそれぞれ1回又は数回に分けて投与する。

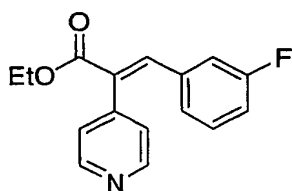
本発明により、新規なピリミジン化合物を提供することができた。本発明にかかる化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、アデノシン受容体（アデノシンA₁、A_{2A}、A_{2B}又はA₃受容体）に対する優れた拮抗作用を示し、特にアデノシンA₂受容体、すなわち、アデノシンA_{2A}及び/又はアデノシンA_{2B}受容体の拮抗剤として優れている。本発明にかかる化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、アデノシン受容体（アデノシンA₁、A_{2A}、A_{2B}又はA₃受容体）が関与する疾患、並びに、該受容体の拮抗剤が有効な疾患の治療剤又は予防剤として有用である。本発明にかかる化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、種々の便秘症（機能性便秘症、過敏性腸症候群、過敏性腸症候群に伴う便秘症、器質性便秘症、腸管麻痺性イレウスに伴う便秘症、先天性消化管機能異常に伴う便秘症、腸閉塞に伴う便秘症）に有用であり、さらに、糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、肥満症、喘息、等の治療剤、予防剤又は改善剤として有用なほか、血糖降下剤、耐糖能障害改善剤、インスリン感受性増強剤、降圧剤、利尿剤、抗うつ剤、骨粗鬆症治療薬、パーキンソン病治療薬、アルツハイマー病治療薬、炎症性腸疾患治療薬、クローン病治療薬、等としても有用である。

実施例

以下に示す参考例、実施例及び試験例は例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。当業者は、以下に示す実施例のみならず本願明細書にかかる特許請求の範囲に様々な変更を加えて本発明を最大限に実施することができ、かかる変更は本願明細書にかかる特許請求の範囲に含まれる。

参考例 1

(*E*)-3-(3-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)-2-プロペン酸エチル

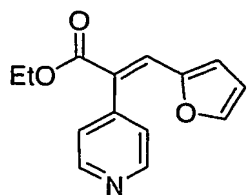


4-ピリジル酢酸エチル (25.0 g, 0.151 mol) 及び 3-フルオロベンズアルデヒド (20.7 g, 0.167 mol) の無水酢酸 (100 mL) - トリエチルアミン (20 mL) 溶液を 5.5 時間加熱還流した。反応液を放冷後、濃縮した。残さを酢酸エチル及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて希釈した後、水層を酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (×2) 及び飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン, ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1) に供し、標記化合物 (25.5 g, 62%) を赤燈色油状物として得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm; 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.27 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.70-6.75 (1H, m), 6.80-6.84 (1H, m), 6.91-6.97 (1H, m), 7.12-7.18 (1H, m), 7.16 (2H, dd, J = 1.6, 4.4 Hz), 7.85 (1H, s), 8.62 (2H, dd, J = 1.6, 4.4 Hz).

参考例 2

(*E*)-3-(2-フリル)-2-(4-ピリジル)-2-プロペン酸エチル

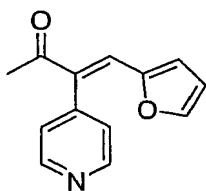


2-フルアルデヒドを用い、参考例 1 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1.20 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.18 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.54 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 7.29 (2H, dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz), 7.66 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.62 (2H, dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz).

参考例 3

(*E*)-4-(2-フリル)-3-(4-ピリジル)-3-ブテン-2-オン



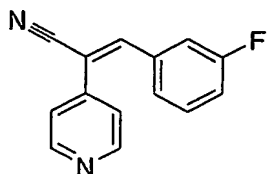
窒素雰囲気下、 -50°C (ドライアイス-アセトン浴) にて、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドの 1 M テトラヒドロフラン溶液 (22 mL, 22 mmol) に臭素化メチルマグネシウムの 3.0 M ジエチルエーテル溶液 (3.7 mL, 11.1 mmol) を 5 分間かけて滴下し、そのまま 1 時間攪拌した。そこへ、(*E*)-3-(2-フリル)-2-(4-ピリジル)-2-プロペン酸エチル (2.4 g, 9.87 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を 5 分間かけて滴下した。反応液を室温まで昇温しながら、30 分間攪拌した後、塩酸を加え反応を停止した。飽和塩化アンモニウム水溶液にて希釈した後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1-4 : 1) に供し、標記化合物 (0.52 g, 23%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 2.36 (3H, s), 6.07 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.34 (1H, dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz), 7.16 (2H, dd, $J = 1.8, 4.4$ Hz), 7.38 (1H, d, $J =$

1.6 Hz), 7.55 (1H, s), 8.70 (2H, dd, $J = 1.8, 4.4$ Hz).

参考例 4

(*E*)-3-(3-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)-2-プロペンニトリル

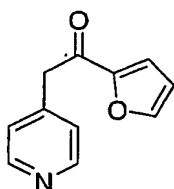


ナトリウム (3.0 g, 130 mmol) をエタノール (150 mL) に溶解させた後、塩酸 4-ピリジルアセトニトリル (10 g, 65 mmol) を加え、室温にて攪拌した。10 分後、3-フルオロベンズアルデヒド (8 g, 65 mmol) を加え、そのまま 30 分間攪拌した。生じた沈殿物を濾取、少量の水にて洗浄し、標記化合物 (8.2 g, 56%) を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 7.40-7.46 (1H, m), 7.61-7.68 (1H, m), 7.75 (2H, dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz), 7.77-7.86 (2H, m), 8.37 (1H, s), 8.73 (2H, dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz).

参考例 5

1-(2-フリル)-2-(4-ピリジル)-1-エタノン



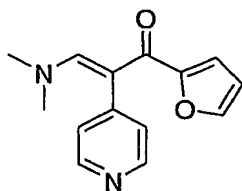
4-ピコリン (4.6 g, 49.4 mmol) 及び 2-フランカルボン酸エチル (7.7 g, 54.9 mmol) のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液にリチウム ビス(トリメチルシリル) アミド (100 mL, 100 mmol) を窒素雰囲気下、0℃にて1時間かけて滴下した後、そのまま2時間攪拌した。反応液にヘキサン (140 mL) を加え、生じた結晶を濾取した。得られた結晶を酢酸エチル及び飽和塩化アンモニウム水溶液に溶かした。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (×2) 及び飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。残さにヘキサンを加え、生じた沈殿物を濾取、ヘ

キサンにて洗浄し、標記化合物 (6.5 g, 70%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 4.26 (2H, s), 6.77 (1H, dd, $J = 2.0, 3.6$ Hz), 7.31 (2H, dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 8.05 (1H, dd, $J = 0.8, 2.0$ Hz), 8.51 (2H, dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz).

参考例 6

3-(ジメチルアミノ)-1-(2-フリル)-2-(4-ピリジル)-2-プロペン-1-オン

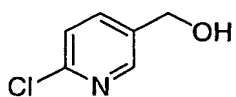


1-(2-フリル)-2-(4-ピリジル)-1-エタノン (2.0 g, 10.7 mmol) に *N,N*-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (5 mL) を加え、 100°C にて2時間攪拌した。放冷後、反応液を酢酸エチル及び飽和塩化アンモニウム水溶液にて希釈した。水層を酢酸エチル ($\times 6$) にて抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥した後、濃縮し、標記化合物 (2.5 g, 97%) を赤褐色油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 2.80 (6H, br s), 6.53 (1H, br), 6.60 (1H, br), 7.10 (2H, d, $J = 4.0$ Hz), 7.65 (1H, br), 7.75 (1H, s), 8.44 (2H, d, $J = 4.0$ Hz).

参考例 7

(6-クロロ-3-ピリジル) メタノール



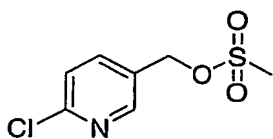
6-クロロニコチン酸エチル (25.8 g, 0.139 mol) のエタノール溶液に水素化ホウ素ナトリウム (10.5 g, 0.278 mol) を加え、窒素雰囲気下、室温にて攪拌した。41時間後、反応液を濃縮し、残さを飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した後、無水硫

酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン，ヘキサン：酢酸エチル＝4：1，2：1，3：2）に供し、標記化合物（11.7 g, 58%）を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 4.54 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 5.43 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 7.48 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.80 (1H, dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

参考例 8

メタンスルホン酸（6-クロロ-3-ピリジル）メチル

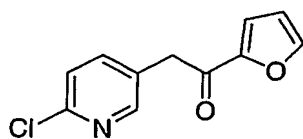


（6-クロロ-3-ピリジル）メタノール（4.5 g, 31.3 mmol）及びトリエチルアミン（13.2 mL, 94.7 mmol）のジクロロメタン溶液（90 mL）に窒素雰囲気下、 $-9-4^\circ\text{C}$ にて、メタンスルホンイルクロリド（3.6 mL, 46.5 mmol）を45分間かけて滴下し、そのまま攪拌した。1時間後、室温まで昇温した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮し、標記化合物（6.14 g, 88%）を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 3.30 (3H, s), 5.34 (2H, s), 7.61 (1H, dd, $J = 0.6, 8.0$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J = 2.4, 8.0$ Hz), 8.53 (1H, dd, $J = 0.6, 2.4$ Hz).

参考例 9

2-（6-クロロ-3-ピリジル）-1-（2-フリル）-1-エタノン.



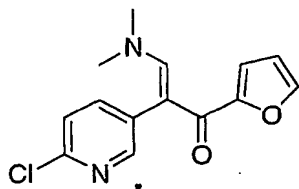
2-フルアルデヒド（7.9 g, 82.2 mmol）及びヨウ化亜鉛（II）（110 mg, 0.345 mmol）の混合物に、窒素雰囲気下、 0°C にてトリメチルシリルシアニド（11.0 mL,

82.5 mmol) を 10 分間かけて滴下し、そのまま攪拌した。30 分後、テトラヒドロフラン (200 mL) にて希釈した後、 -78°C まで冷却し、リチウムビス(トリメチルシリル)アミドの 1.0 M テトラヒドロフラン溶液 (86 mL, 86 mmol) を 1 時間かけて滴下した。次いでメタンスルホン酸 (6-クロロ-3-ピリジル) メチル (18.1 g, 81.7 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を 1.5 時間かけて滴下し、室温まで徐々に昇温しながら攪拌した。12.5 時間後、テトラブチルアンモニウム フロリドの 1.0 M テトラヒドロフラン溶液 (86 mL, 86 mmol) を加え、そのまま攪拌した。さらに 30 分後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 ($\times 2$) にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ヘキサン, ヘキサン: 酢酸エチル = 10 : 1, 4 : 1, 3 : 1, 2 : 1) に供した後、ヘキサンにて懸濁、生じた沈殿物を濾取し、標記化合物 (11.9 g, 54%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 4.31 (2H, s), 6.78 (1H, dd, $J = 1.8, 3.4$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

参考例 10

2-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-(ジメチルアミノ)-1-(2-フリル)-2-プロペン-1-オン

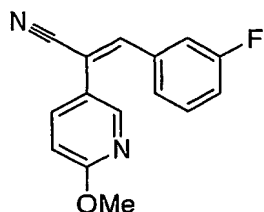


2-(6-クロロ-3-ピリジル)-1-(2-フリル)-1-エタノンを用い、参考例 6 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 2.79 (6H, br s), 6.55 (1H, dd, $J = 2.0, 3.4$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 2.4, 8.0$ Hz), 7.77 (2H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

参考例 1 1

(*E*) - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) -
2 - プロペンニトリル

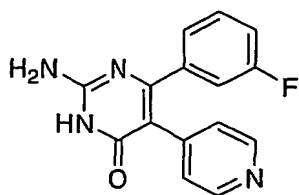


水素化ナトリウム (8.8 g, 0.220 mol) の 1, 2 - ジメトキシエタン (300 mL) 懸濁液に窒素雰囲気下、室温にて、シアノメチルホスホン酸ジエチル (19.7 g, 0.122 mol) を少しずつ加えた。15 分攪拌した後、5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン (20.0 g, 0.106 mol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (2.0 g, 1.73 mmol) を順に加え、90℃まで昇温し、6 時間攪拌した。反応液を放冷、さらに氷冷した。窒素雰囲気下、1 - 4℃にて、3 - フルオロベンズアルデヒド (13.7 g, 0.110 mol) を 1.5 時間かけて滴下し、室温まで徐々に昇温しながら、さらに 2.5 時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルにて希釈した後、水層を酢酸エチルにて抽出した。合わせた有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (×2) にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。残さをメタノールにて懸濁した後、生じた、固形物を濾取、ジエチルエーテル及びヘキサンにて洗浄し、標記化合物 (7.80 g, 29%) を無色固形物として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 3.92 (3H, s), 7.00 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.34-7.40 (1H, m), 7.57-7.64 (1H, m), 7.69-7.78 (2H, m), 8.03 (1H, s), 8.11 (1H, dd, $J = 2.6, 8.8$ Hz), 8.53 (1H, d, $J = 2.6$ Hz).

参考例 1 2

2 - アミノ - 6 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - ピリジル) - 3, 4 - ジ
ヒドロ - 4 - ピリミジノン



(方法1)

ナトリウム (3.2 g, 139 mmol) をエタノール (200 mL) に溶解させた後、氷冷下、4-ピリジルアセトニトリル (10.0 g, 64.7 mmol)、3-フルオロベンズアルデヒド (7.3 mL, 68.8 mmol) 及び塩酸グアニジン (7.0 g, 73.3 mmol) を順に加え、2日間加熱還流した。不溶物を濾去、濾液を濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒; ジクロロメタン, ジクロロメタン: メタノール = 20:1, 10:1, 5:1) に供し、標記化合物の5, 6-ジヒドロ体 (13.6 g) を粗生成物として得た。このものに硫黄 (26.4 g, Sとして82.3 mmol) を加え、185℃にて2.5時間加熱した。反応混合物を放冷後、メタノールにて懸濁し不溶物を濾去、2N塩酸にて洗浄した。濾液のメタノールを濃縮した後、酢酸エチル (×2) にて洗浄した。水層を5N水酸化ナトリウム水溶液にてpH=11に調整した後、酢酸エチル (×2) にて洗浄した。水層を2N塩酸にて中和し、生じた結晶を濾取、水及び酢酸エチルにて洗浄し、標記化合物 (6.2 g, 34%) を無色固体として得た。なお、本法において参考例4の様に (E)-3-(3-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)-2-プロペンニトリルを単離してから、グアニジンとの環化反応に供しても同様に目的物を得ることができた。

(方法2)

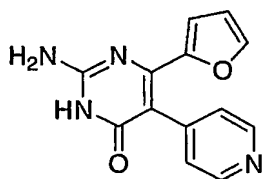
ナトリウム (3.4 g, 147 mmol) をエタノール (500 mL) に溶解させた後、(E)-3-(3-フルオロフェニル)-2-(4-ピリジル)-2-プロペン酸エチル (33 g, 121 mmol) 及び塩酸グアニジン (13.9 g, 146 mmol) を加え、13時間加熱還流した。放冷後、溶媒を留去した。残さにテトラヒドロフラン (500 mL) を加え、不溶物を濾去、濾液を濃縮した。残さのテトラヒドロフラン (1500 mL) - メタノール (100 mL) 溶液に活性二酸化マンガン (250 g) を加え、加熱還流した。2時間後、活性二酸化マンガン (100 g) を追加し、さらに1時間15分加熱還流

した。放冷後、二酸化マンガンをセライト濾去、テトラヒドロフラン及びメタノールにて洗浄した。集めた濾液を濃縮した後、残さにアセトニトリルを加えた。生じた沈殿物を濾取し、標記化合物 (15 g, 44%) を黄色粉末として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 6.86 (2H, br s), 6.96 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.00–7.07 (3H, m), 7.00–7.15 (1H, m), 7.20–7.28 (1H, m), 8.34 (2H, d, $J = 3.2$ Hz); MS m/e (ESI) 283 (MH^+).

参考例 13

2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン

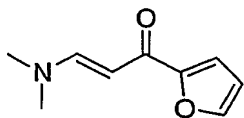


2-フルアルデヒドを用い、参考例 12 の方法 1 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 6.48 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.54 (1H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 6.91 (2H, br s), 7.21 (2H, dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz), 7.54 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 8.52 (2H, dd, $J = 1.6, 4.6$ Hz); MS m/e (ESI) 255 (MH^+).

参考例 14

3-(ジメチルアミノ)-1-(2-フリル)-2-プロペン-1-オン



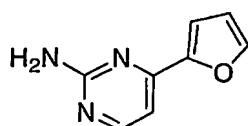
2-アセチルフラン (25.0 g, 0.227 mmol) および N,N -ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (40 ml) の混合物を 100°C にて 9 時間攪拌した。反応液を放冷後、濃縮した。残渣にジエチルエーテルおよびヘキサンを加え、生じた固形物を濾取、ヘキサンにて洗浄し、標記化合物 (36.5 g, 97%) を褐色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 2.88 (3H, br s), 3.14 (3H, br s), 5.65 (1H,

d, $J = 12.6$ Hz), 6.60 (1H, dd, $J = 2.0, 3.4$ Hz), 7.10 (1H, dd, $J = 0.8, 3.4$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 7.79 (1H, dd, $J = 0.8, 2.0$ Hz).

参考例 15

4-(2-フリル)-2-ピリミジニルアミン

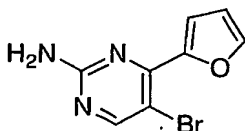


3-(ジメチルアミノ)-1-(2-フリル)-2-プロペン-1-オン (5.0 g, 30.3 mmol)、塩酸グアニジン (5.8 g, 60.7 mmol) および炭酸カリウム (8.4 g, 60.9 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) 懸濁液を100℃にて21時間攪拌した。放冷後、反応液を氷水 (250 mL) にて希釈した。生じた固形物を濾取、水にて洗浄し、標記化合物 (4.19 g, 86%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 6.66 (2H, br s), 6.68 (1H, dd, $J = 2.0, 3.2$ Hz), 6.88 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 7.17 (1H, dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 0.8, 2.0$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 5.2$ Hz); MS m/e (ESI) 162 (MH^+).

参考例 16

5-ブロモ-4-(2-フリル)-2-ピリミジニルアミン

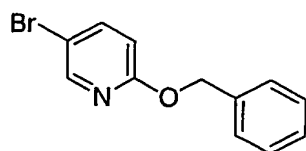


4-(2-フリル)-2-ピリミジニルアミン (4.10 g, 25.4 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (40 mL) に、2℃にて、N-ブロモコハク酸イミド (4.53 g, 25.5 mmol) を加え、そのまま攪拌した。6時間後、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (240 mL) にて希釈した。このものを氷冷し、結晶を濾取、水にて洗浄し、標記化合物 (5.10 g, 84%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 6.73 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.96 (2H, br s), 7.50 (1H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 7.97 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 8.41 (1H, s).

参考例 17

2-(ベンジルオキシ)-5-ブロモピリジン

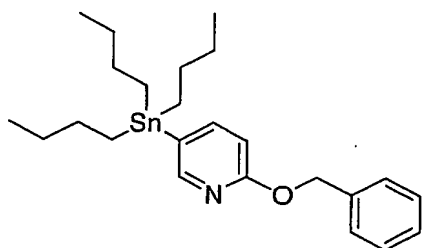


ベンジルアルコール (11.4 g, 0.105 mol) のN, N-ジメチルホルムアミド (250 mL) 溶液に0℃にて70%油性水素化ナトリウム (4.2 g, 0.123 mol) を加え、そのまま1.5時間攪拌した。そこへ2, 5-ジブロモピリジン (25 g, 0.106 mol) を加え、70℃にて2時間攪拌した。反応液を放冷後、飽和塩化アンモニウム水溶液にて希釈し、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液(X 2)にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥、濃縮し、標記化合物の粗生成物 (29.5 g) を淡黄色液体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 5.33 (2H, s), 6.90 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.30-7.41 (3H, m), 7.41-7.46 (2H, m), 7.92 (1H, dd, $J = 2.8, 9.0$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 2.8$ Hz).

参考例 18

2-(ベンジルオキシ)-5-(1,1,1-トリブチルスタニル)ピリジン



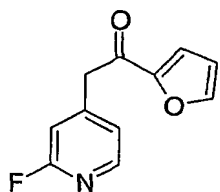
前記2-(ベンジルオキシ)-5-ブロモピリジンの粗生成物 (29.5 g) のジエチルエーテル (300 mL) 懸濁液に窒素雰囲気下、-76- -72℃にて2.66 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (40 mL, 0.106 mol) を30分かけて滴下した。次いで、テトラヒドロフラン (170 mL) を滴下し、そのまま攪拌した。1.5時間後、塩化トリブチルスズ (35 g, 0.114 mol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を1.5時間かけて滴下した後、反応液を室温まで徐々に昇温しながら、その

まま攪拌した。6時間後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液（X2）にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒；ヘキサン，ヘキサン：酢酸エチル＝20：1）に供し、標記化合物（47.0 g, 94%）を無色油状物として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 0.85 (9H, t, J = 7.6 Hz), 0.97–1.15 (6H, m), 1.29 (6H, sex, J = 7.6 Hz), 1.46–1.55 (6H, m), 5.33 (2H, s), 6.85–6.90 (1H, m), 7.29–7.41 (3H, m), 7.41–7.47 (2H, m), 7.66–7.78 (1H, m), 8.08–8.15 (1H, m).

参考例 19

2-（2-フルオロ-4-ピリジル）-1-（2-フリル）-1-エタノン

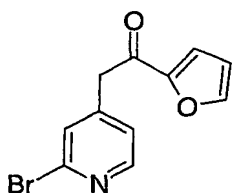


2-フルオロ-4-メチルピリジンを用い、参考例5と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 4.36 (2H, s), 6.76 (1H, dd, J = 1.6, 3.6 Hz), 7.11 (1H, br), 7.24–7.29 (1H, m), 7.63 (1H, dd, J = 0.4, 3.6 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 0.8, 1.6 Hz), 8.17 (1H, d, J = 4.8 Hz).

参考例 20

2-（2-ブロモ-4-ピリジル）-1-（2-フリル）-1-エタノン



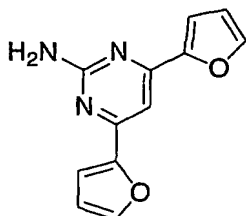
2-ブロモ-4-メチルピリジンを用い、参考例5と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 4.31 (2H, s), 6.77 (1H, dd, J = 1.6, 3.6 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 1.6, 5.2 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 0.4, 1.6 Hz), 7.62 (1H, dd,

$J = 0.8, 3.6 \text{ Hz}$), 8.05 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6 \text{ Hz}$), 8.32 (1H, dd, $J = 0.4, 5.2 \text{ Hz}$).

参考例 2 1

4, 6-ジ(2-フリル)-2-ピリミジナミン

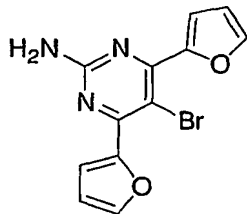


1-(2-フリル)-2-(4-ピリジル)-1-エタノンの代わりに2-アセチルフランを用い、実施例 1 2と同様の方法で合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 6.69 (2H, dd, $J = 1.6, 3.6 \text{ Hz}$), 6.76 (2H, br s), 7.21 (1H, s), 7.21 (2H, dd, $J = 0.8, 3.6 \text{ Hz}$), 7.90 (2H, dd, $J = 0.8, 1.6 \text{ Hz}$).

参考例 2 2

5-ブロモ-4, 6-ジ(2-フリル)-2-ピリミジナミン

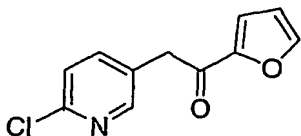


4, 6-ジ(2-フリル)-2-ピリミジナミンを用い、参考例 1 6と同様の方法で合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 6.72 (2H, dd, $J = 1.6, 3.6 \text{ Hz}$), 7.01 (2H, br s), 7.47 (2H, dd, $J = 0.8, 3.6 \text{ Hz}$), 7.95 (2H, dd, $J = 0.8, 1.6 \text{ Hz}$).

参考例 2 3 (参考例 9 の別途合成法)

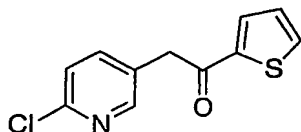
2-(6-クロロ-3-ピリジル)-1-(2-フリル)-1-エタノン



メタンスルホン酸（6-クロロ-3-ピリジル）メチルのかわりに2-クロロ-5-（クロロメチル）ピリジンを用い、参考例9と同様の方法で標記化合物を得た。

参考例 2 4

2-（6-クロロ-3-ピリジル）-1-（2-チエニル）-1-エタノン

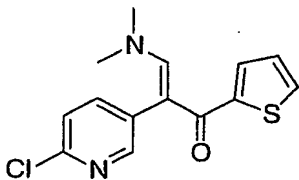


2-チオフェンアルデヒドを用い、参考例9と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 4.46 (2H, s), 7.31 (1H, dd, $J = 4.0, 4.8$ Hz), 7.50 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 2.4, 8.2$ Hz), 8.07 (1H, dd, $J = 1.2, 4.8$ Hz), 8.16 (1H, dd, $J = 1.2, 4.0$ Hz), 8.35 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

参考例 2 5

2-（6-クロロ-3-ピリジル）-3-（ジメチルアミノ）-1-（2-チエニル）-2-プロペン-1-オン

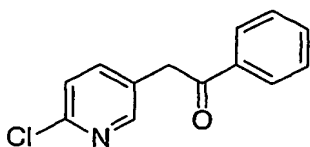


2-（6-クロロ-3-ピリジル）-1-（2-チエニル）-1-エタノンを用い、参考例6と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 2.79 (6H, br s), 7.06 (1H, dd, $J = 3.8, 5.0$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 1.0, 3.8$ Hz), 7.47 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 2.4, 8.0$ Hz), 7.69 (1H, s), 7.73 (1H, dd, $J = 1.0, 5.0$ Hz), 8.16 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

参考例 2 6

2-（6-クロロ-3-ピリジル）-1-フェニル-1-エタノン

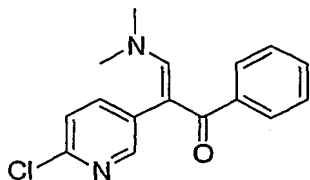


ベンズアルデヒドを用い、参考例 9 と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 4.54 (2H, s), 7.50 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.55-7.61 (2H, m), 7.66-7.72 (1H, m), 7.76 (1H, dd, J = 2.4, 8.0 Hz), 8.04-8.09 (2H, m), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz).

参考例 27

2-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-(ジメチルアミノ)-1-フェニル-2-プロペン-1-オン

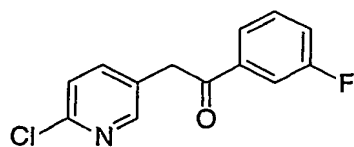


2-(6-クロロ-3-ピリジル)-1-フェニル-1-エタノンを用い、参考例 6 と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 2.73 (6H, br s), 7.29 (1H, s), 7.36-7.45 (6H, m), 7.60 (1H, dd, J = 2.2, 8.0 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.2 Hz).

参考例 28

2-(6-クロロ-3-ピリジル)-1-(3-フルオロフェニル)-1-エタノン

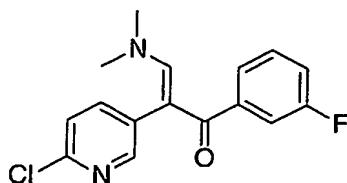


ベンズアルデヒドを用い、参考例 9 と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 4.55 (2H, s), 7.51 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.52-7.59 (1H, m), 7.61-7.68 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J = 2.4, 8.2 Hz), 7.82-7.87 (1H, m), 7.90-7.95 (1H, m), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz).

参考例 29

2-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-(ジメチルアミノ)-1-(3-フルオロフェニル)-2-プロペン-1-オン

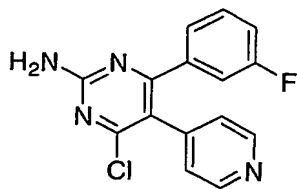


2-(6-クロロ-3-ピリジル)-1-(3-フルオロフェニル)-1-エタノールを用い、参考例6と同様の方法で標記化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 2.74 (6H, br s), 7.17-7.29 (3H, m), 7.31 (1H, s), 7.39-7.47 (2H, m), 7.61 (1H, dd, $J = 2.2, 8.0$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

実施例 1

4-クロロ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-2-ピリミジニルアミン



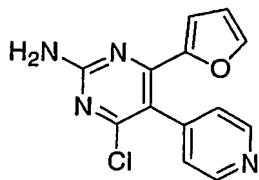
2-アミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノン (1.0 g, 3.54 mmol) のオキシ塩化リン (15 mL) 懸濁液を窒素雰囲気下、100℃にて30分間攪拌した。放冷後、反応液を濃縮した。残さを酢酸エチル及び2N水酸化ナトリウムに溶かした。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (×2) 及び飽和食塩水にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮した。残さにジエチルエーテルを加え、生じた沈殿物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し標記化合物 (513 mg, 48%) を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 7.00-7.03 (1H, m), 7.05--7.10 (1H, m),

7.12-7.18 (1H, m), 7.24-7.31 (1H, m), 7.25 (2H, dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz), 8.51 (2H, dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz); MS m/e (ESI) 301 (MH^+).

実施例 2

4-クロロ-6-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)-2-ピリミジニルアミン

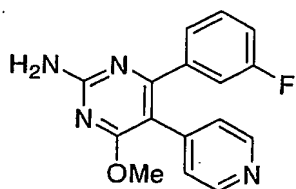


2-アミノ-6-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)-3,4-ジヒドロ-4-ピリミジノンを用い、実施例 1 と同様の方法で合成した。

1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm; 6.27 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.48 (1H, dd, $J = 2.0, 3.6$ Hz), 7.34 (2H, dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz), 7.35 (2H, br s), 7.67 (1H, dd, $J = 0.8, 2.0$ Hz), 8.66 (2H, dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz); MS m/e (ESI) 273 (MH^+).

実施例 3

4-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-5-(4-ピリジル)-2-ピリミジニルアミン

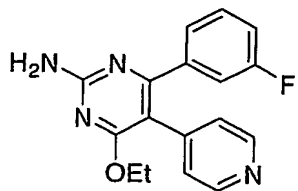


ナトリウム (20 mg, 0.870 mmol) をメタノール (3 mL) に溶解させた後、4-クロロ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-2-ピリミジニルアミン (50 mg, 0.166 mmol) を加え、窒素雰囲気下、60-65℃にて30分間攪拌した。放冷後、反応液を酢酸エチルにて希釈した後、飽和塩化アンモニウム ($\times 3$) 及び飽和食塩水にて洗浄、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。残さにジエチルエーテルを加え、生じた沈殿物を濾取、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (16 mg, 32%) を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 3.83 (3H, s), 6.90–7.16 (7H, m), 7.22–7.29 (1H, m), 8.40 (2H, d, $J = 4.8$ Hz); MS m/e (ESI) 297 (MH^+).

実施例 4

4-エトキシ-6-(3-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジル)-2-ピリミジニルアミン

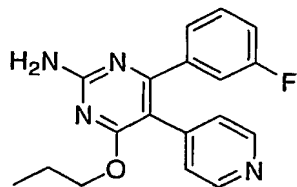


エタノールを用い、実施例 3 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 1.23 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.33 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.92 (2H, br s), 6.94–7.16 (5H, m), 7.22–7.29 (1H, m), 8.39 (2H, d, $J = 6.0$ Hz); MS m/e (ESI) 311 (MH^+).

実施例 5

4-(3-フルオロフェニル)-6-プロポキシ-5-(4-ピリジル)-2-ピリミジニルアミン

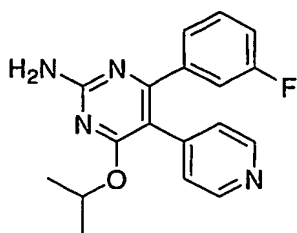


1-プロパノールを用い、実施例 3 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 0.86 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.62 (2H, sex, $J = 7.2$ Hz), 4.22 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.92 (2H, br s), 6.96–7.00 (1H, m), 7.02–7.16 (2H, m), 7.08 (2H, dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz), 7.23–7.29 (1H, m), 8.40 (2H, dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz); MS m/e (ESI) 325 (MH^+).

実施例 6

4-(3-フルオロフェニル)-6-イソプロポキシ-5-(4-ピリジル)-2-ピリミジニルアミン

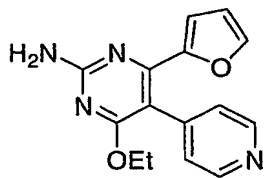


2-プロパノールを用い、実施例3と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1.23 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 5.32 (1H, m), 6.89 (2H, br s), 6.92–7.16 (5H, m), 7.21–7.28 (1H, m), 8.38 (2H, br); MS m/e (ESI) 325 (MH^+).

実施例7

4-エトキシ-6-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)-2-ピリミジニルアミン

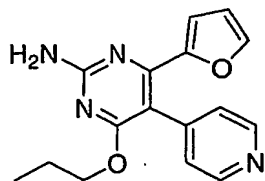


4-クロロ-6-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)-2-ピリミジニルアミン及びエタノールを用い、実施例3と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1.17 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.28 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 6.36 (1H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 6.45 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.81 (2H, br s), 7.19 (2H, d, $J = 4.4$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 8.54 (2H, d, $J = 4.4$ Hz); MS m/e (ESI) 283 (MH^+).

実施例8

4-(2-フリル)-6-プロポキシ-5-(4-ピリジル)-2-ピリミジニルアミン

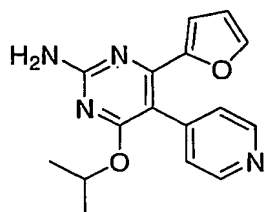


4-クロロ-6-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)-2-ピリミジニルアミン及び1-プロパノールを用い、実施例3と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 0.80 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.56 (2H, sex, $J = 7.2$ Hz), 4.17 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.38 (1H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 6.45 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.80 (2H, br s), 7.19 (2H, dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 8.54 (2H, dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz); MS m/e (ESI) 297 (MH^+).

実施例 9

4-(2-フリル)-6-イソプロポキシ-5-(4-ピリジル)-2-ピリミジニルアミン

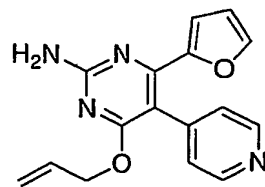


4-クロロ-6-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)-2-ピリミジニルアミン及び2-プロパノールを用い、実施例3と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1.17 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 5.28 (1H, sept, $J = 6.4$ Hz), 6.35 (1H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 6.45 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.78 (2H, br s), 7.17 (2H, dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 8.53 (2H, dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz); MS m/e (ESI) 297 (MH^+).

実施例 10

4-(アリルオキシ)-6-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)-2-ピリミジニルアミン



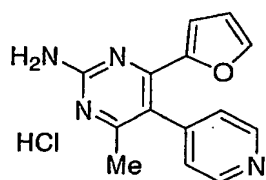
4-クロロ-6-(2-フリル)-5-(4-ピリジル)-2-ピリミジニルア

ミン及びアリルアルコールを用い、実施例 3 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 4.77 (2H, dt, $J = 1.6, 5.2$ Hz), 5.12 (1H, dq, $J = 1.6, 10.4$ Hz), 5.14 (1H, dq, $J = 1.6, 17.2$ Hz), 5.93 (1H, ddt, $J = 5.2, 10.4, 17.2$ Hz), 6.38 (1H, dd, $J = 0.8, 3.4$ Hz), 6.46 (1H, dd, $J = 1.6, 3.4$ Hz), 6.84 (2H, br s), 7.21 (2H, dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 8.55 (2H, dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz); MS m/e (FAB) 295 (MH^+).

実施例 1 1

4 - (2 - フリル) - 6 - メチル - 5 - (4 - ピリジル) - 2 - ピリミジニルアミン・塩酸塩

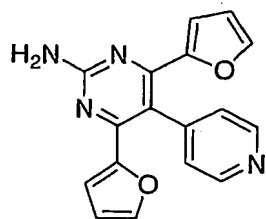


(*E*) - 4 - (2 - フリル) - 3 - (4 - ピリジル) - 3 - ブテン - 2 - オンを用い、参考例 1 0 の方法 2 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 2.09 (3H, s), 6.53 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 7.63 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 7.85 (2H, dd, $J = 1.2, 5.2$ Hz), 8.90 (2H, dd, $J = 1.2, 5.2$ Hz).

実施例 1 2

4, 6 - ジ (2 - フリル) - 5 - (4 - ピリジル) - 2 - ピリミジニルアミン



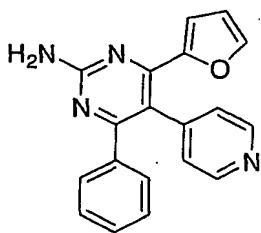
ナトリウム (540 mg, 23.5 mmol) を無水エタノール (200 mL) に溶解させた後、1 - (2 - フリル) - 2 - (4 - ピリジル) - 1 - エタノン (2.00 g, 10.7 mmol) 及び 2 - フルアルデヒド (0.97 mL, 11.7 mmol) を順に加え、室温にて攪拌した。1.5 時間後、塩酸グアニジン (7.0 g, 73.3 mmol) を加え、14 時間加熱還流し

た。放冷後、反応液を濃縮した。残さをテトラヒドロフランにて懸濁した後、不溶物を濾去、テトラヒドロフランにて洗浄し、濾液の溶媒を留去した。残さにテトラヒドロフラン (80 mL) 及び活性二酸化マンガン (30.0 g) を加え、2 時間加熱還流した。放冷後、二酸化マンガンをセライト濾去、テトラヒドロフランにて洗浄した。集めた濾液を濃縮した後、残さにメタノールを加えた。生じた沈殿物を濾取、メタノールにて洗浄し、標記化合物 (1.32 g, 41%) を単褐色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 6.06 (2H, dd, $J = 0.8, 3.4$ Hz), 6.44 (2H, dd, $J = 1.8, 3.4$ Hz), 6.96 (2H, br s), 7.33 (2H, dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz), 7.65 (2H, dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz), 8.66 (2H, dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz).

実施例 13

4-(2-フリル)-6-フェニル-5-(4-ピリジル)-2-ピリミジニルアミン

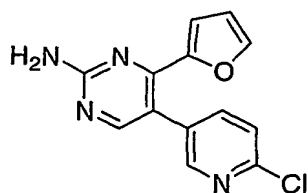


ベンズアルデヒドを用い、実施例 12 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 6.19 (1H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 6.46 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.99 (2H, br s), 7.14 (2H, dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz), 7.17-7.27 (5H, m), 7.64 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 8.43 (2H, dd, $J = 1.6, 4.4$ Hz).

実施例 14

5-(6-クロロ-3-ピリジル)-4-(2-フリル)-2-ピリミジニルアミン

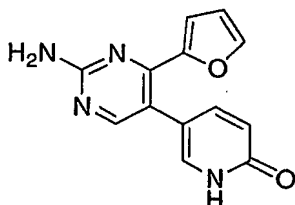


2-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-(ジメチルアミノ)-1-(2-フリル)-2-プロペン-1-オン (7.49 g, 27.1 mmol)、塩酸グアニジン (7.7 g, 81.0 mmol) 及び炭酸カリウム (22.4 g, 162 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (105 mL) 懸濁液を 70℃ にて 21 時間攪拌した。放冷後、反応液を水にて希釈した。生じた結晶を濾取、水にて洗浄し、標記化合物 (5.48 g, 74%) を淡黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 6.56 (1H, dd, J = 1.6, 3.6 Hz), 6.71 (1H, dd, J = 0.8, 3.6 Hz), 6.96 (2H, br s), 7.55 (1H, dd, J = 0.6, 8.4 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 0.8, 1.6 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 2.8, 8.4 Hz), 8.22 (1H, s), 8.31 (1H, dd, J = 0.6, 2.8 Hz).

実施例 15

5-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

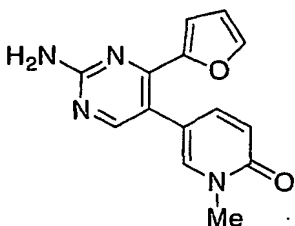


ナトリウム (455 mg, 19.8 mmol) を 4-メトキシベンジルアルコール (15 mL) に窒素雰囲気下、90℃ にて溶解させた後、5-(6-クロロ-3-ピリジル)-4-(2-フリル)-2-ピリミジニルアミン (1.80 g, 6.60 mmol) を加え、そのまま攪拌した。1.5 時間後、反応液を放冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液及び酢酸エチルにて希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液にて洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。残さにトリフルオロ酢酸 (40 mL) を加え、65℃ にて攪拌した。18 時間後、反応液を放冷し、ジクロロメタン、水、及び 5 N 塩酸にて希釈した。水層を酢酸エチルにて洗浄し、5 N 水酸化ナトリウムにて pH = 6 に調整した。生じた結晶を濾取、水にて洗浄し、標記化合物の粗結晶を得た。得られた粗結晶を酢酸エチルにて懸濁した後、濾取、酢酸エチルにて洗浄し、標記化合物 (820 mg, 49%) を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 6.33 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 6.79 (2H, br s), 7.24 (1H, dd, $J = 2.8, 9.2$ Hz), 7.34 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz), 8.12 (1H, s); MS m/e (ESI) 255 (MH^+).

実施例 16

5-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

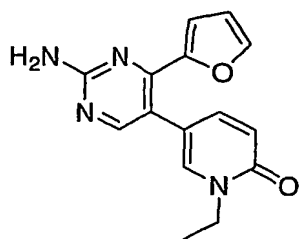


5-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン (2.2 g, 8.65 mmol) のメタノール (44 mL) 懸濁液に、窒素雰囲気下、室温にて、ナトリウム メトキシド (940 mg, 17.4 mmol) を加え、攪拌した。15分後、ヨードメタン (1.6 mL, 25.7 mmol) を加え、そのまま22時間攪拌した。反応液を濃縮した後、残さに水を加え、沈殿物を濾取、水にて洗浄し、標記化合物の粗結晶 (1.98 g) を得た。このものをエタノールに懸濁した後、沈殿物を濾取、エタノールにて洗浄し、標記化合物 (1.54 g, 66%) を淡黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 3.46 (3H, s), 6.38 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 6.81 (2H, br s), 7.21 (1H, dd, $J = 2.6, 9.2$ Hz), 7.75 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.77 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 8.14 (1H, s); MS m/e (ESI) 269 (MH^+).

実施例 17

5-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-エチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

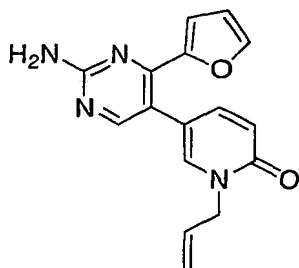


ヨウ化エチルを用い、実施例 16 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 1.24 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.93 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.38 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.82 (2H, br s), 7.23 (1H, dd, $J = 2.8, 9.2$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.78 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.17 (1H, s); MS m/e (ESI) 283 (MH^+).

実施例 18

1-アリル-5-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン

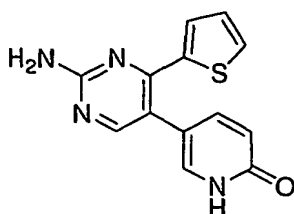


臭化アリルを用い、実施例 16 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 4.53 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 5.10 (1H, dd, $J = 1.6, 17.2$ Hz), 5.19 (1H, dd, $J = 1.6, 10.4$ Hz), 5.97 (1H, ddt, $J = 5.2, 10.4, 17.2$ Hz), 6.42 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz), 6.73 (1H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 6.82 (2H, br s), 7.27 (1H, dd, $J = 2.2, 9.2$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.76 (1H, dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz), 8.14 (1H, s).

実施例 19

5-[2-アミノ-4-(2-チエニル)-5-ピリミジニル]-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン

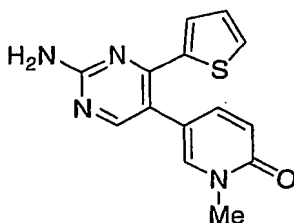


5-(6-クロロ-3-ピリジル)-4-(2-チエニル)-2-ピリミジニルアミンを用い、実施例 15 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 6.36 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.77 (2H, br s), 7.05 (1H, dd, $J = 3.6, 4.8$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 1.2, 3.6$ Hz), 7.26 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 1.2, 4.8$ Hz), 8.10 (1H, s).

実施例 20

5-[2-アミノ-4-(2-チエニル)-5-ピリミジニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

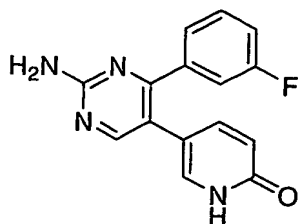


5-[2-アミノ-4-(2-チエニル)-5-ピリミジニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノンを用い、実施例 16 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 3.46 (3H, s), 6.41 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.80 (2H, br s), 7.05 (1H, dd, $J = 3.8, 5.2$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J = 1.0, 3.8$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 2.8, 9.2$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 1.0, 5.2$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.12 (1H, s).

実施例 21

5-[2-アミノ-4-(3-フルオロフェニル)-5-ピリミジニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

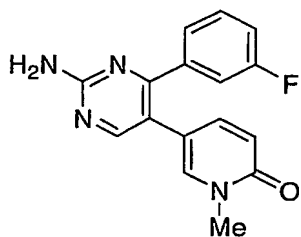


5-(6-クロロ-3-ピリジル)-4-(3-フルオロフェニル)-2-ピリミジニルアミンを用い、実施例 15 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 6.19 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.86 (2H, br s), 7.00 (1H, dd, $J = 2.8, 9.6$ Hz), 7.15-7.30 (4H, m), 7.36-7.46 (1H, m), 8.26 (1H, s), 11.68 (1H, br s); MS m/e (ESI) 283 (MH^+).

実施例 22

5-[2-アミノ-4-(3-フルオロフェニル)-5-ピリミジニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

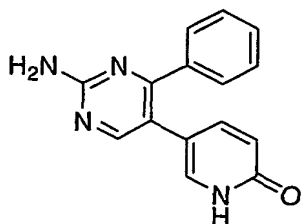


5-[2-アミノ-4-(3-フルオロフェニル)-5-ピリミジニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノンを用い、実施例 16 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 3.42 (3H, s), 6.21 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.87 (1H, dd, $J = 2.8, 9.6$ Hz), 6.89 (2H, br s), 7.20-7.29 (3H, m), 7.37-7.44 (1H, m), 7.75 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.28 (1H, s).

実施例 23

5-(2-アミノ-4-フェニル-5-ピリミジニル)-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

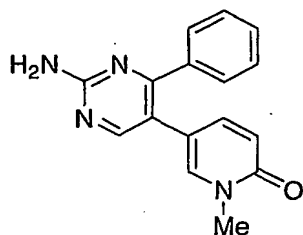


5-(6-クロロ-3-ピリジル)-4-フェニル-2-ピリミジニルアミンを用い、実施例 15 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 6.16 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.80 (2H, br s), 6.96 (1H, dd, $J = 2.6, 9.6$ Hz), 7.23 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.34-7.44 (5H, m), 8.23 (1H, s).

実施例 24

5-(2-アミノ-4-フェニル-5-ピリミジニル)-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

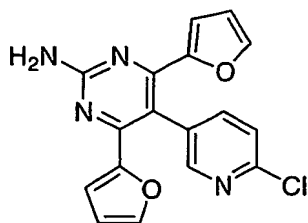


5-(2-アミノ-4-フェニル-5-ピリミジニル)-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノンを用い、実施例 16 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 3.42 (3H, s), 6.18 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 6.83 (2H, br s), 7.32-7.47 (5H, m), 7.74 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.25 (1H, s).

実施例 25

5-(6-クロロ-3-ピリジル)-4,6-ジ(2-フリル)-2-ピリミジニルアミン

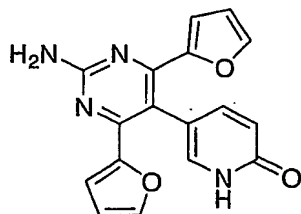


2-(6-クロロ-3-ピリジル)-1-(2-フリル)-1-エタノンを用い、実施例 12 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 6.21 (2H, dd, $J = 0.6, 3.4$ Hz), 6.49 (2H, dd, $J = 1.8, 3.4$ Hz), 6.97 (2H, br s), 7.62 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.67 (2H, dd, $J = 0.6, 1.8$ Hz), 7.80 (1H, dd, $J = 2.4, 8.4$ Hz), 8.28 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

実施例 26

5-[2-アミノ-4,6-ジ(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

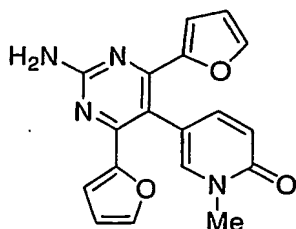


5-(6-クロロ-3-ピリジル)-4,6-ジ(2-フリル)-2-ピリミジニルアミンを用い、実施例 15 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 6.36 (2H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 6.46 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.55 (2H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.67 (2H, br s), 7.24 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.31 (1H, dd, $J = 2.2, 9.2$ Hz), 7.78 (2H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 11.76 (1H, s); MS m/e (ESI) 321 (MH^+).

実施例 27

5-[2-アミノ-4,6-ジ(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

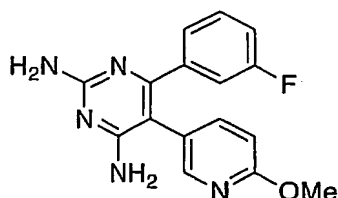


5-[2-アミノ-4,6-ジ(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノンを用い、実施例16と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 3.43 (3H, s), 6.39 (2H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.54 (2H, dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz), 6.88 (2H, br s), 7.32 (1H, dd, $J = 2.6, 9.2$ Hz), 7.64 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 7.77 (2H, dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz); MS m/e (ESI) 335 (MH^+).

実施例28

6-(3-フルオロフェニル)-5-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2,4-ピリミジンジアミン

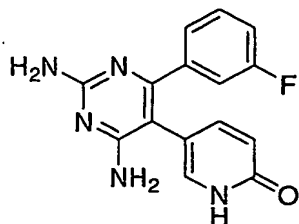


(*E*)-3-(3-フルオロフェニル)-2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2-プロペンニトリルを用い、参考例12の方法2と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 3.81 (3H, s), 5.96 (2H, br s), 6.12 (2H, br s), 6.74 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 6.92-7.06 (3H, m), 7.18-7.24 (1H, m), 7.41 (1H, dd, $J = 2.4, 8.6$ Hz), 7.80 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

実施例29

5-[2,4-ジアミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-ピリミジニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

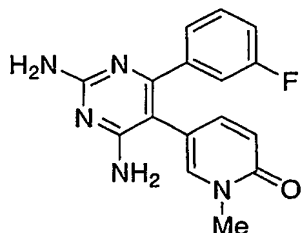


6-(3-フルオロフェニル)-5-(6-アミノ-3-ピリジル)-2,4-ピリミジンジアミン (5.00 g, 16.1 mmol) の酢酸 (30 mL) - 濃臭化水素酸 (50 mL) 溶液を 100℃ にて 1.5 時間攪拌した。反応液を放冷後、5 N 水酸化ナトリウムにて pH = 12-13 に調整し、酢酸エチルにて洗浄した。水層を 5 N 塩酸にて中和した。生じた固形物を濾取し、標記化合物 (3.36 g, 70%) を無色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 6.06 (2H, br s), 6.07 (2H, br s), 6.21 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.97 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.01-7.09 (4H, m), 7.23-7.30 (1H, m); MS m/e (ESI) 298 (MH^+).

実施例 30

5-[2,4-ジアミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-ピリミジニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



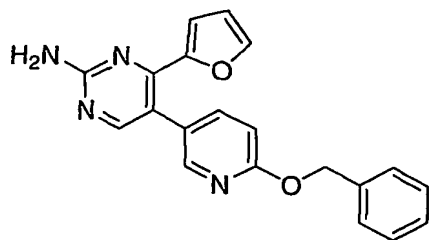
5-[2,4-ジアミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-ピリミジニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノンを用い、実施例 16 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 3.32 (3H, s), 6.07 (2H, br s), 6.17 (2H, br s), 6.23 (1H, d, $J = 9.4$ Hz), 6.94 (1H, dd, $J = 2.6, 9.4$ Hz), 7.02-7.12 (3H, m), 7.23-7.30 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J = 2.6$ Hz); MS m/e (ESI) 312 (MH^+).

実施例 31

5-[6-(ベンジルオキシ)-3-ピリジル]-4-(2-フリル)-2-ピリ

ミジニルアミン



5-ブロモ-4-(2-フリル)-2-ピリミジニルアミン (10.5 g, 43.9 mmol)、2-(ベンジルオキシ)-5-(1,1,1-トリブチルスチル)ピリジン (41.7 g, 87.9 mmol) およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (1.6 g, 2.28 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液を窒素雰囲気下、100℃にて、25時間攪拌した。反応液を放冷後、酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液にて希釈した。不溶物を濾去した後、濾液の有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液 (X2) にて洗浄した後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、濃縮した。残渣をヘキサンにて懸濁した後、固形物を濾取、ヘキサンにて洗浄した。得られた固形物を酢酸エチルにて懸濁した後、固形物を濾取、酢酸エチルにて洗浄し、標記化合物 (8.35 g, 55%) を薄オレンジ色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 5.36 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J = 0.8, 3.4 Hz), 6.52 (1H, dd, J = 1.8, 3.4 Hz), 6.82 (2H, br s), 6.90 (1H, dd, J = 0.6, 8.4 Hz), 7.30-7.35 (1H, m), 7.36-7.41 (2H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J = 2.6, 8.4 Hz), 6.68 (1H, dd, J = 0.8, 1.8 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 0.6, 2.6 Hz), 8.14 (1H, s).

実施例32 (実施例15の別途合成法)

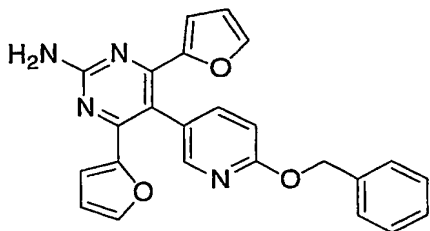
5-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

5-[6-(ベンジルオキシ)-3-ピリジル]-4-(2-フリル)-2-ピリミジニルアミン (8.35 g, 24.2 mmol) の濃塩酸 (40 mL) - 水 (40 mL) 懸濁液を80℃にて1時間攪拌した。反応液を放冷後、酢酸エチル (X2) にて洗浄した。水層を5N水酸化ナトリウム水溶液にて中和した。生じた固形物を濾取、水にて洗

浄、50℃にて14時間乾燥し、標記化合物(5.54 g, 90%)を淡褐色固体として得た。

実施例 33

5-[6-(ベンジルオキシ)-3-ピリジル]-4,6-ジ(2-フリル)-2-ピリミジナミン

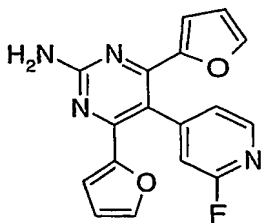


5-ブロモ-4,6-ジ(2-フリル)-2-ピリミジナミンを用い、実施例31と同様の方法で合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 5.42 (2H, s), 5.93 (2H, dd, J = 0.4, 3.6 Hz), 6.44 (2H, dd, J = 1.6, 3.6 Hz), 6.88 (2H, br. s), 7.01 (1H, dd, J = 0.4, 8.8 Hz), 7.30-7.51 (5H, m), 7.62 (1H, dd, J = 2.4, 8.8 Hz), 7.67 (2H, dd, J = 0.4, 1.6 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.4 Hz).

実施例 34

5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4,6-ジ(2-フリル)-2-ピリミジナミン



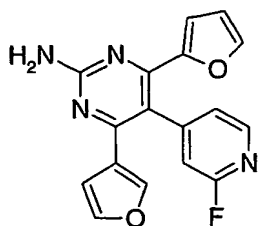
2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(2-フリル)-1-エタノンを用い、実施例12と同様の方法で合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 6.33 (2H, dd, J = 0.8, 3.6 Hz), 6.48 (2H, dd, J = 1.6, 3.6 Hz), 6.99 (2H, br. s), 7.21 (1H, br), 7.28-7.32 (1H, m), 7.65

(2H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

実施例 3 5

5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(2-フリル)-6-(3-フリル)-2-ピリミジナミン

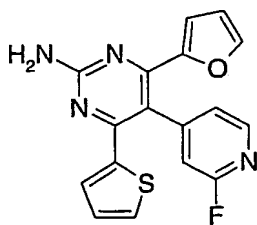


2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(2-フリル)-1-エタノン及び3-フルアルデヒドを用い、実施例 1 2 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 6.31 (1H, dd, $J = 0.8, 2.0$ Hz), 6.37 (1H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 6.47 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.91 (2H, br s), 7.17-7.18 (2H, m), 7.26-7.30 (1H, m), 7.58 (1H, dd, $J = 1.6, 2.0$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 8.30 (1H, d, $J = 4.8$ Hz).

実施例 3 6

5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(2-フリル)-6-(2-チエニル)-2-ピリミジナミン



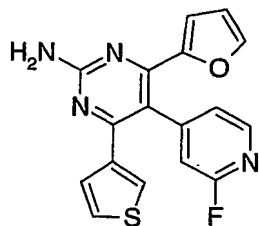
2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(2-フリル)-1-エタノン及び2-チオフェンカルボキシアルデヒドを用い、実施例 1 2 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 6.35 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.42 (1H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 6.48 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.91 (1H, dd, $J = 3.6, 5.2$ Hz), 6.95 (2H, br s), 7.27 (1H, br), 7.34-7.38 (1H, m), 7.61-7.66 (2H, m),

8.34 (1H, d, $J = 4.8$ Hz).

実施例 37

5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(2-フリル)-6-(3-チエニル)-2-ピリミジナミン

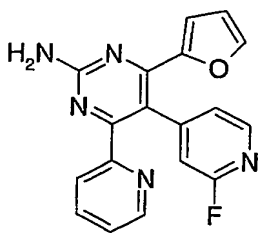


2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(2-フリル)-1-エタノン及び3-チオフェンカルボキシアルデヒドを用い、実施例12と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 6.39 (1H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 6.48 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.94-6.97 (3H, m), 7.07 (1H, br), 7.18-7.20 (1H, m), 7.27 (1H, dd, $J = 1.2, 2.8$ Hz), 7.40 (1H, dd, $J = 2.8, 5.2$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 8.20 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

実施例 38

5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(2-フリル)-6-(2-ピリジル)-2-ピリミジナミン



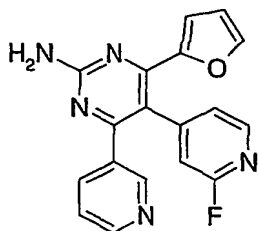
2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(2-フリル)-1-エタノン及び2-ピリジンカルボキシアルデヒドを用い、実施例12と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 6.43 (1H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 6.50 (1H, dd, $J = 2.0, 3.6$ Hz), 6.89 (1H, br), 7.02-7.04 (1H, m), 7.09 (2H, br s), 7.27 (1H, ddd, $J = 1.2, 4.8, 7.6$ Hz), 7.60 (1H, ddd, $J = 0.8, 1.2, 7.6$ Hz), 7.65

(1H, dd, $J = 0.8, 2.0$ Hz), 7.79 (1H, ddd, $J = 1.6, 7.6, 7.6$ Hz), 8.03 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.27 (1H, ddd, $J = 0.8, 1.6, 4.8$ Hz).

実施例 39

5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(2-フリル)-6-(3-ピリジル)-2-ピリミジナミン

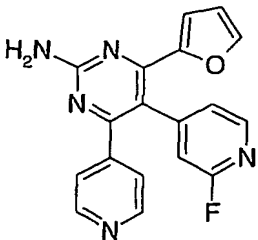


2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(2-フリル)-1-エタノン及び3-ピリジンカルボキシアリドを用い、実施例 12 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 6.48 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.51 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 7.05 (1H, br), 7.12 (2H, br s), 7.14-7.18 (1H, m), 7.28 (1H, dd, $J = 5.2, 8.0$ Hz), 7.60 (1H, ddd, $J = 1.6, 2.0, 8.0$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 8.39 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 8.45 (1H, dd, $J = 1.6, 5.2$ Hz).

実施例 40

5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(2-フリル)-6-(4-ピリジル)-2-ピリミジナミン



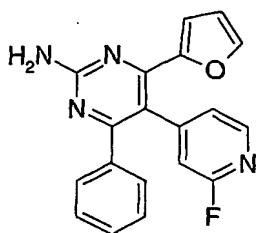
2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(2-フリル)-1-エタノン及び4-ピリジンカルボキシアリドを用い、実施例 12 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 6.48 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.51 (1H, dd, J

= 2.0, 3.6 Hz), 7.05 (1H, s), 7.12-7.18 (1H, m), 7.15 (2H, br s), 7.19 (2H, dd, J = 1.6, 4.4 Hz), 7.63-7.67 (1H, m), 8.10 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.46 (2H, dd, J = 1.6, 4.4 Hz).

実施例 4 1

5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(2-フリル)-6-フェニル-2-ピリミジナミン

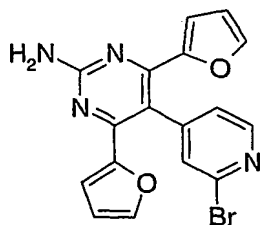


2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(2-フリル)-1-エタノン及びベンズアルデヒドを用い、実施例 1 2 と同様の方法で合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 6.44 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.49 (1H, dd, J = 1.6, 3.2 Hz), 6.97 (1H, br), 7.02 (2H, br s), 7.07-7.12 (1H, m), 7.16-7.29 (5H, m), 7.60-7.64 (1H, m), 8.07 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 4 2

5-(2-ブロモ-4-ピリジル)-4-(2-フリル)-2-ピリミジナミン



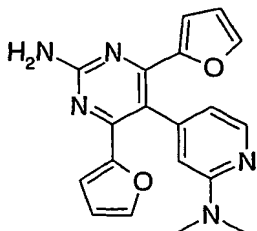
2-(2-ブロモ-4-ピリジル)-1-(2-フリル)-1-エタノンを用い、実施例 1 2 と同様の方法で合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 6.33 (2H, dd, J = 0.8, 3.6 Hz), 6.49 (2H, dd, J = 1.6, 3.6 Hz), 6.97 (2H, br s), 7.40 (1H, dd, J = 1.6, 4.8 Hz), 7.63

(1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 7.64 (2H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 8.44 (1H, dd, $J = 0.8, 4.8$ Hz).

実施例 4 3

5 - [2 - (ジメチルアミノ) - 4 - ピリジル] - 4, 6 - ジ (2 - フリル) - 2 - ピリミジナミン

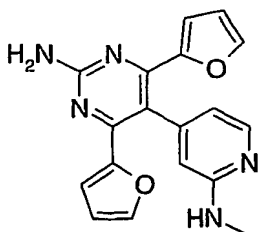


オートクレーブ中、5 - (2 - フルオロ - 4 - ピリジル) - 4, 6 - ジ (2 - フリル) - 2 - ピリミジナミン (200 mg, 0.621 mmol) を 1, 2 - ジメトキシエタン (10 ml) に懸濁させた後、50%ジメチルアミン水溶液 (5 ml) を加え、70℃にて撹拌した。11時間後、反応液を酢酸エチルで抽出、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾液を濃縮した。得られた固体をエタノールに懸濁させ濾取し、エタノールにて洗浄することにより、標記化合物 (92 mg, 43%) を薄黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 2.99 (6H, s), 6.02 (2H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.44 (2H, dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz), 6.49 (1H, dd, $J = 1.2, 4.8$ Hz), 6.54 (1H, s), 6.86 (2H, br s), 7.70 (2H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 4.8$ Hz).

実施例 4 4

4, 6 - ジ (フリル) - 5 - [2 - (メチルアミノ) - 4 - ピリジル] - 2 - ピリミジナミン

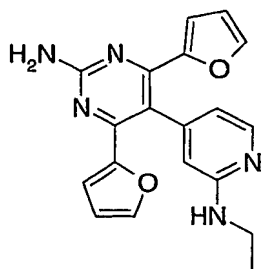


40%メチルアミン水溶液を用い、70–80℃にて実施例43と同様の方法で合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 2.78 (3H, d, J = 5.2 Hz), 6.07 (2H, d, J = 3.6 Hz), 6.30 (1H, s), 6.41 (1H, dd, J = 1.2, 5.2 Hz), 6.46 (2H, dd, J = 2.0, 3.6 Hz), 6.51 (1H, q, J = 5.2 Hz), 6.86 (2H, br s), 7.71 (2H, d, J = 2.0 Hz), 8.08 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例45

5-[2-(エチルアミノ)-4-ピリジル]-4,6-ジ(2-フリル)-2-ピリミジナミン

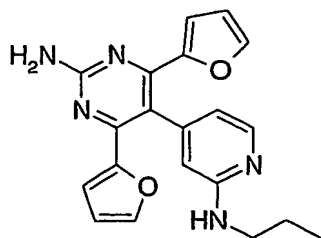


70%エチルアミン水溶液を用い、80℃にて実施例43と同様の方法で合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 1.12 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.23–3.30 (2H, m), 6.07 (2H, dd, J = 0.8, 3.2 Hz), 6.30 (1H, dd, J = 0.8, 1.2 Hz), 6.41 (1H, dd, J = 1.2, 4.8 Hz), 6.46 (2H, dd, J = 1.6, 3.2 Hz), 6.47 (1H, t, J = 3.2 Hz), 6.86 (2H, br s), 7.72 (2H, dd, J = 0.8, 1.6 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 0.8, 4.8 Hz).

実施例46

4,6-ジ(2-フリル)-5-[2-(プロピルアミノ)-4-ピリジル]-2-ピリミジナミン

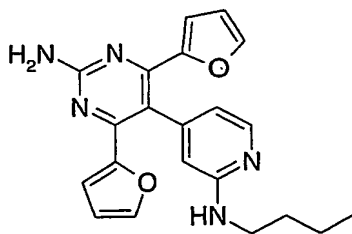


反応容器中、5-(2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4,6-ジ(2-フリル)-2-ピリミジナミン (200 mg, 0.621 mmol) と *n*-プロピルアミン (5 ml) とを混合し、120℃にて攪拌した。18時間後、反応液を酢酸エチルで抽出、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾液を濃縮した。得られた固体をエタノールに懸濁させ濾取し、エタノールにて洗浄することにより、標記化合物 (72 mg, 64%) を薄黄色固体として得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm; 0.89 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.47-1.57 (2H, m), 3.18-3.23 (2H, m), 6.07 (2H, dd, *J* = 0.8, 3.2 Hz), 6.31-6.32 (1H, m), 6.39 (1H, dd, *J* = 1.2, 5.2 Hz), 6.46 (2H, dd, *J* = 1.6, 3.2 Hz), 6.51 (1H, t, *J* = 5.6 Hz), 6.86 (2H, br s), 7.72 (2H, dd, *J* = 0.8, 1.6 Hz), 8.06 (1H, dd, *J* = 0.8, 5.2 Hz).

実施例 47

5-[2-(ブチルアミノ)-4-ピリジル]-4,6-ジ(2-フリル)-2-ピリミジナミン



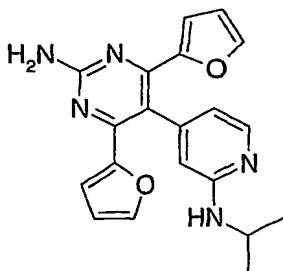
n-ブチルアミンを用い、80-120℃にて実施例 46 と同様の方法で合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm; 0.89 (3H, t, *J* = 7.2 Hz), 1.28-1.37 (2H, m), 1.45-1.53 (2H, m), 3.21-3.26 (2H, m), 6.07 (2H, dd, *J* = 0.8, 3.6 Hz), 6.29-6.30 (1H, m), 6.39 (1H, dd, *J* = 1.2, 5.2 Hz), 6.46 (2H, dd, *J* = 1.6, 3.6 Hz), 6.48

(1H, t, $J = 5.2$ Hz), 6.86 (2H, br s), 7.71 (2H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 0.8, 5.2$ Hz).

実施例 48

4, 6-ジ(2-フリル)-5-[2-(イソプロピルアミノ)-4-ピリジル]-2-ピリミジナミン

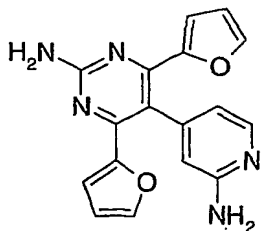


イソプロピルアミンを用い、120-200℃にて実施例46と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 1.13 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.97-4.05 (1H, m), 6.07 (2H, dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz), 6.28 (1H, s), 6.31 (1H, d, $J = 7.2$ Hz), 6.39 (1H, dd, $J = 1.2, 5.2$ Hz), 6.46 (2H, dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz), 6.86 (2H, br s), 7.72 (2H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

実施例 49

5-(2-アミノ-4-ピリジル)-4, 6-ジ(2-フリル)-2-ピリミジナミン



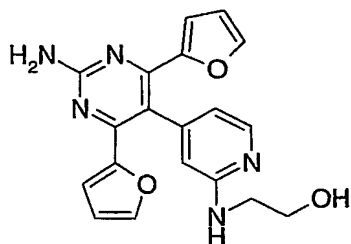
28%アンモニア水を用い、80-120℃にて実施例43と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 5.98 (2H, br s), 6.08 (2H, d, $J = 3.2$ Hz),

6.29 (1H, br), 6.42 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.46 (2H, dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz), 6.86 (2H, br s), 7.72 (2H, br), 8.01 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

実施例 50

2-〔4-〔2-アミノ-4,6-ジ(2-フリル)-5-ピリミジニル〕-2-ピリジルアミノ〕-1-エタノール

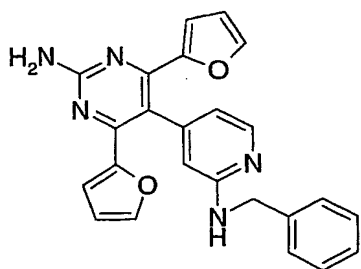


エタノールアミンを用い、120℃にて実施例46と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 3.57 (2H, td, $J = 4.4, 5.2$ Hz), 3.84 (2H, t, $J = 4.4$ Hz), 4.88 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 5.28 (2H, br s), 6.08 (2H, dd, $J = 0.4, 3.6$ Hz), 6.33 (2H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.38 (1H, br), 6.59 (1H, dd, $J = 1.2, 5.2$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

実施例 51

5-〔2-(ベンジルアミノ)-4-ピリジル〕-4,6-ジ(2-フリル)-2-ピリミジナミン



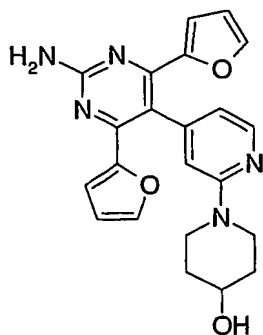
ベンジルアミンを用い、120℃にて実施例46と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 4.52 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 6.05 (2H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 6.39 (1H, br), 6.43 (1H, dd, $J = 1.6, 5.2$ Hz), 6.46 (2H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.86 (2H, br s), 7.07 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 7.17-7.21 (1H,

m), 7.26-7.31 (4H, m), 7.71 (2H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 8.06 (1H, dd, $J = 0.8, 5.2$ Hz).

実施例 5 2

1 - { 4 - [2 - アミノ - 4 , 6 - ジ (2 - フリル) - 5 - ピリミジニル] - 2 - ピリジル } - 4 - ピペリジノール

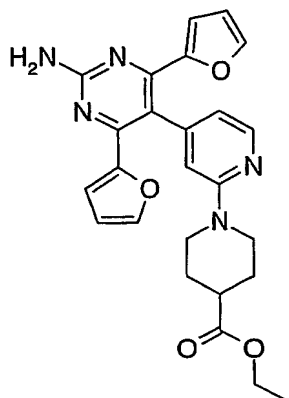


1 - メチル - 2 - ピロリジノン中、4 - ヒドロキシピペリジンをうい、120℃にて実施例 4 6 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 1.25-1.33 (2H, m), 1.69-1.72 (2H, m), 3.03-3.09 (2H, m), 3.67 (1H, br), 3.96-3.99 (2H, m), 4.67 (1H, br d, $J = 3.2$ Hz), 6.03 (2H, dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz), 6.44 (2H, dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz), 6.51 (1H, dd, $J = 1.2, 5.2$ Hz), 6.76 (1H, br), 6.86 (2H, br s), 7.70 (2H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 8.18 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

実施例 5 3

エチル 1 - { 4 - [2 - アミノ - 4 , 6 - ジ (2 - フリル) - 5 - ピリミジニル] - 2 - ピリジル } - 4 - ピペリジンカルボキシレート

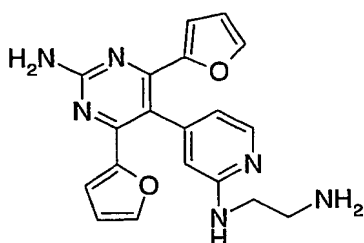


エチル イソニペコテートを用い、120℃にて実施例46と同様の方法で合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 1.17 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.44-1.53 (2H, m), 1.78-1.80 (2H, m), 2.56-2.62 (1H, m), 2.90-2.96 (2H, m), 4.06 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.16-4.19 (2H, m), 6.04 (2H, d, J = 3.2 Hz), 6.43 (2H, dd, J = 1.2, 3.2 Hz), 6.54 (1H, dd, J = 0.8, 4.8 Hz), 6.78 (1H, br), 6.87 (2H, br s), 7.69 (2H, d, J = 1.2 Hz), 8.19 (1H, d, J = 4.8 Hz).

実施例54

N1 - {4 - [2-アミノ-4, 6-ジ(2-フリル)-5-ピリミジニル] - 2-ピリジル} - 1, 2-エタンジアミン



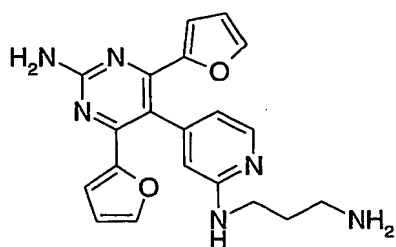
エチレンジアミンを用い、還流下にて実施例46と同様の方法で合成した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm; 2.93 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.36 (2H, td, J = 5.6, 5.6 Hz), 4.96 (1H, br t, J = 5.6 Hz), 5.30 (2H, br s), 6.06 (2H, dd, J = 0.8, 3.6 Hz), 6.31 (2H, dd, J = 2.0, 3.6 Hz), 6.34-6.35 (1H, m), 6.55 (1H, dd, J = 1.6, 5.2 Hz), 7.49 (2H, dd, J = 0.8, 2.0 Hz), 8.22 (1H, dd, J = 0.8,

5.2 Hz).

実施例 5 5

N1 - {4 - [2 - アミノ - 4, 6 - ジ (2 - フリル) - 5 - ピリミジニル] - 2 - ピリジル} - 1, 3 - プロパンジアミン

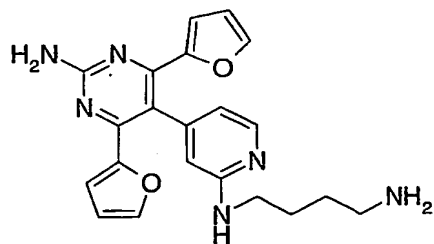


1, 3 - ジアミノプロパンを用い、120℃にて実施例 4 6 と同様の方法で合成した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm; 1.74 (2H, tt, J = 6.8, 6.8 Hz), 2.83 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.37 (2H, dt, J = 5.2, 6.8 Hz), 5.08 (1H, br t, J = 5.2 Hz), 5.28 (2H, br s), 6.06 (2H, dd, J = 0.8, 3.6 Hz), 6.30-6.32 (1H, m), 6.31 (2H, dd, J = 1.6, 3.6 Hz), 6.53 (1H, dd, J = 1.6, 5.2 Hz), 7.49 (2H, dd, J = 0.8, 1.6 Hz), 8.21 (1H, dd, J = 0.8, 5.2 Hz).

実施例 5 6

N1 - {4 - [2 - アミノ - 4, 6 - ジ (2 - フリル) - 5 - ピリミジニル] - 2 - ピリジル} - 1, 4 - ブタンジアミン



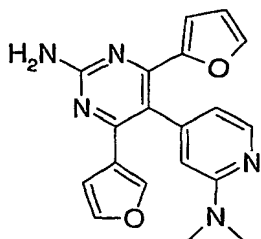
1, 4 - ジアミノブタンを用い、120℃にて実施例 4 6 と同様の方法で合成した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm; 1.49-1.68 (4H, m), 2.71 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.27 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.77 (1H, br), 5.29 (2H, br s), 6.06 (2H, dd, J = 0.8, 3.6 Hz), 6.30-6.32 (1H, m), 6.31 (2H, dd, J = 1.6, 3.6 Hz), 6.54 (1H,

dd, $J = 1.2, 5.2$ Hz), 7.49 (2H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J = 0.8, 5.2$ Hz).

実施例 5 7

5-[2-(ジメチルアミノ)-4-ピリジル]-4-(2-フリル)-6-(3-フリル)-2-ピリミジナミン

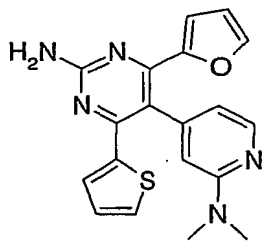


5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(2-フリル)-6-(3-フリル)-2-ピリミジナミン用い、80℃にて実施例 4 3 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 2.99 (6H, s), 6.07 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.44-6.46 (2H, m), 6.48 (1H, dd, $J = 1.2, 4.8$ Hz), 6.53 (1H, s), 6.76 (2H, br s), 7.14 (1H, s), 7.58 (1H, dd, $J = 1.2, 1.2$ Hz), 7.70 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.17 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

実施例 5 8

5-[2-(ジメチルアミノ)-4-ピリジル]-4-(2-フリル)-6-(2-チエニル)-2-ピリミジナミン



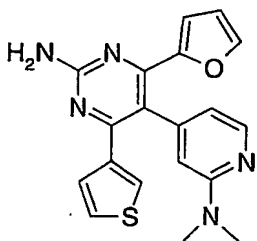
5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(2-フリル)-6-(2-チエニル)-2-ピリミジナミンを用い、80℃にて実施例 4 3 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 3.00 (6H, s), 6.02 (1H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 6.45 (1H, dd, $J = 2.0, 3.6$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J = 1.2, 5.2$ Hz), 6.59 (1H, s),

6.62 (1H, dd, $J = 1.2, 4.0$ Hz), 6.81 (2H, br s), 6.91 (1H, dd, $J = 4.0, 5.2$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 1.2, 5.2$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 0.8, 2.0$ Hz), 8.20 (1H, dd, $J = 0.8, 5.2$ Hz).

実施例 59

5-[2-(ジメチルアミノ)-4-ピリジル]-4-(2-フリル)-6-(3-チエニル)-2-ピリミジナミン

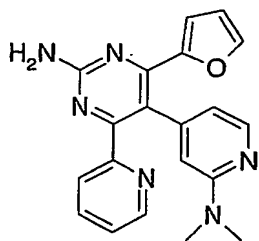


5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(2-フリル)-6-(3-チエニル)-2-ピリミジナミンを用い、80℃にて実施例43と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 2.94 (6H, s), 6.06 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.39-6.46 (3H, m), 6.78 (2H, br s), 7.05 (1H, dd, $J = 1.2, 4.8$ Hz), 7.34-7.39 (2H, m), 7.68 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 4.8$ Hz).

実施例 60

5-[2-(ジメチルアミノ)-4-ピリジル]-4-(2-フリル)-6-(2-ピリジル)-2-ピリミジナミン



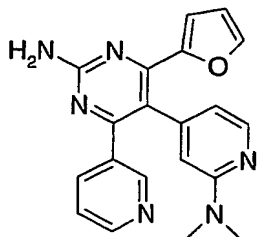
5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(2-フリル)-6-(2-ピリジル)-2-ピリミジナミンを用い、80℃にて実施例43と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 2.84 (6H, s), 6.19 (1H, dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz), 6.26 (1H, br), 6.28 (1H, dd, $J = 1.2, 5.2$ Hz), 6.46 (1H, dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz),

6.95 (2H, br s), 7.25 (1H, ddd, $J = 1.2, 4.8, 7.6$ Hz), 7.38-7.40 (1H, m), 7.68-7.73 (2H, m), 7.87 (1H, dd, $J = 0.4, 5.2$ Hz), 8.36-8.38 (1H, m).

実施例 6 1

5 - [2 - (ジメチルアミノ) - 4 - ピリジル] - 4 - (2 - フリル) - 6 - (3 - ピリジル) - 2 - ピリミジナミン

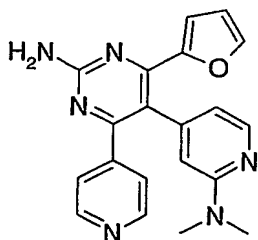


5 - (2 - フルオロ - 4 - ピリジル) - 4 - (2 - フリル) - 6 - (3 - ピリジル) - 2 - ピリミジナミンを用い、80℃にて実施例 4 3 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 2.87 (6H, s), 6.17 (1H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 6.36 (1H, dd, $J = 1.2, 5.2$ Hz), 6.39 (1H, br), 6.46 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.96 (2H, br s), 7.27 (1H, ddd, $J = 0.8, 5.2, 8.0$ Hz), 7.67 (1H, dt, $J = 2.0, 8.0$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 7.94 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.41-8.45 (2H, m), .

実施例 6 2

5 - [2 - (ジメチルアミノ) - 4 - ピリジル] - 4 - (2 - フリル) - 6 - (4 - ピリジル) - 2 - ピリミジナミン



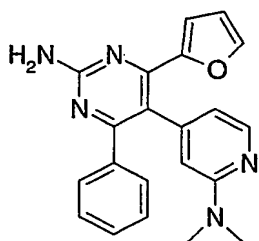
5 - (2 - フルオロ - 4 - ピリジル) - 4 - (2 - フリル) - 6 - (4 - ピリジル) - 2 - ピリミジナミンを用い、80℃にて実施例 4 3 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 2.88 (6H, s), 6.17 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.36

(1H, d, $J = 5.2$ Hz), 6.39 (1H, s), 6.47 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 7.01 (2H, br s), 7.24 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.44 (2H, d, $J = 5.6$ Hz).

実施例 6 3

5-〔2-(ジメチルアミノ)-4-ピリジル〕-4-(2-フリル)-6-フェニル-2-ピリミジナミン

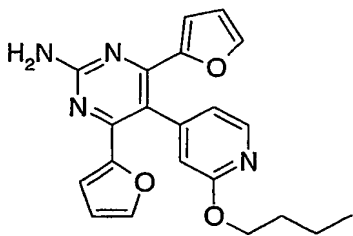


5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(2-フリル)-6-フェニル-2-ピリミジナミンを用い、80℃にて実施例 4 3と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 2.84 (6H, s), 6.12 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.31 (1H, br), 6.32 (1H, br), 6.44 (1H, dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz), 6.85 (2H, br s), 7.19-7.26 (5H, m), 7.67-7.68 (1H, m), 7.91 (1H, d, $J = 5.6$ Hz).

実施例 6 4

5-(2-ブトキシ-4-ピリジル)-4,6-ジ(2-フリル)-2-ピリミジナミン



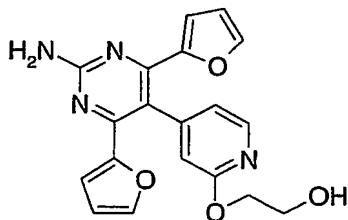
反応容器中、ナトリウム (21 mg, 0.931 mmol) をn-ブタノール (4 ml) に溶解させた後、5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4,6-ジ(2-フリル)-2-ピリミジナミン (100 mg, 0.310 mmol) を加え、窒素雰囲気下、還流下にて5時間攪拌した。水を加えて反応を停止し、反応液を酢酸エチルで抽出、水、飽和食塩水

で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾液を濃縮した。得られた固体をエタノールに懸濁させ濾取し、エタノールにて洗浄することにより、標記化合物 (63 mg, 54%) を薄黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 0.92 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.36-1.45 (2H, m), 1.66-1.73 (2H, m), 4.29 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.09 (2H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 6.45 (2H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.69 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 1.6, 5.2$ Hz), 6.91 (2H, br s), 7.66 (2H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 8.22 (1H, dd, $J = 0.8, 5.2$ Hz).

実施例 65

2-({4-[2-アミノ-4,6-ジ(2-フリル)-5-ピリミジニル]-2-ピリジル}オキシ)-1-エタノール

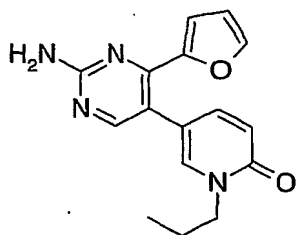


反応容器中、水素化ナトリウム (15 mg, 0.372 mmol) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (4 ml) に懸濁させた後、エチレングリコール (23 mg, 0.372 mmol) を加え、窒素雰囲気下、80℃にて30分間攪拌した。次に5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4,6-ジ(2-フリル)-2-ピリミジナミン (100 mg, 0.310 mmol) を加え、同条件下14時間攪拌した後、水を加えて反応を停止した。反応液を酢酸エチルで抽出、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾液を濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーを用いて精製することにより、標記化合物 (41 mg, 36%) を薄黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 3.71 (2H, td, $J = 5.2, 5.2$ Hz), 4.30 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 4.84 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 6.09 (2H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.45 (2H, dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz), 6.71 (1H, br), 6.91-6.92 (3H, m), 7.66 (2H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

実施例 6 6

5-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-プロピル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

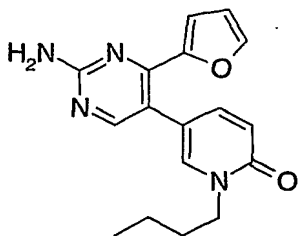


反応容器中、5-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン (100 mg, 0.393 mmol) と炭酸カリウム (109 mg, 0.787 mmol) をメタノール (2 mL) に懸濁させ、ヨウ化プロピル (134 mg, 0.787 mmol) を加え 50℃ にて 17 時間攪拌した。反応終了後、混合物を濃縮し、ジメチルスルホキシドに懸濁させた後、濾過により不溶物を除去した。得られた濾液を高速液体クロマトグラフィーを用いて精製することにより標記化合物 (48 mg, 41%) を薄黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 0.86 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.67 (2H, tq, $J = 7.2, 7.2$ Hz), 3.85 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.37 (1H, dd, $J = 0.4, 9.6$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz), 6.79 (2H, br s), 7.22 (1H, dd, $J = 2.4, 9.6$ Hz), 7.68 (1H, dd, $J = 0.4, 2.4$ Hz), 7.75 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 8.13 (1H, s).

実施例 6 7

5-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-ブチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

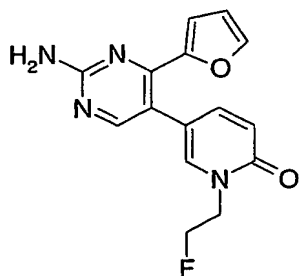


ヨウ化ブチルを用い、実施例 6 6 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 0.89 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.28 (2H, tq, $J = 7.2, 7.2$ Hz), 1.63 (2H, dt, $J = 7.2, 7.2$ Hz), 3.88 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.37 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.79 (2H, br s), 7.22 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.73-7.75 (1H, m), 8.13 (1H, s).

実施例 6 8

5-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(2-フルオロエチル)-2-ジヒドロ-2-ピリジノン

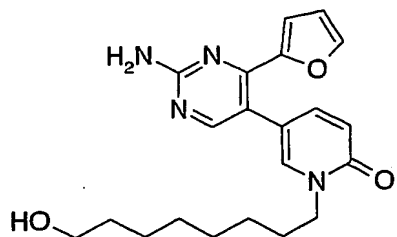


1-ヨード-2-フルオロエタンを用い、実施例 6 6 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 4.24 (2H, dt, $J = 4.8, 26.0$ Hz), 4.70 (2H, dt, $J = 4.8, 47.2$ Hz), 6.42 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.57 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 6.81 (2H, br s), 7.27 (1H, dd, $J = 2.8, 9.2$ Hz), 7.68 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.74-7.76 (1H, m), 8.11 (1H, s).

実施例 6 9

5-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(8-ヒドロキシオクチル)-2-ジヒドロ-2-ピリジノン

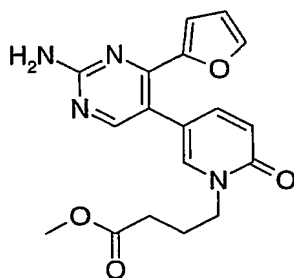


8-ブロモ-1-オクタノールを用い、実施例66と同様の方法で合成した。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ ppm; 1.20-1.31 (8H, m), 1.37-1.45 (2H, m), 1.62-1.71 (2H, m), 3.42 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.92 (2H, t, J = 7.2 Hz), 6.42 (1H, dd, J = 2.0, 3.6 Hz), 6.46 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.75 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz), 7.46-7.48 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.03 (1H, s).

実施例70

メチル 4- {5- [2-アミノ-4- (2-フリル) -5-ピリミジニル] -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1-ピリジニル} ブタノエート

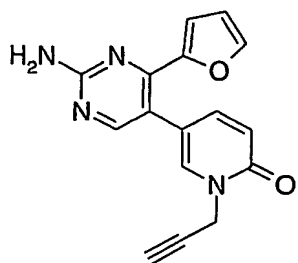


エチル 4-ブロモブチレートを用い、実施例66と同様の方法で合成した。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm; 2.12 (2H, tt, J = 7.2, 7.2 Hz), 2.41 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.67 (3H, s), 4.04 (2H, t, J = 7.2 Hz), 5.45 (2H, br s), 6.44 (1H, dd, J = 1.6, 3.6 Hz), 6.60 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.71 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.24 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 0.8, 1.6 Hz), 8.14 (1H, s).

実施例71

5- [2-アミノ-4- (2-フリル) -5-ピリミジニル] -1- (2-プロピニル) -1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン

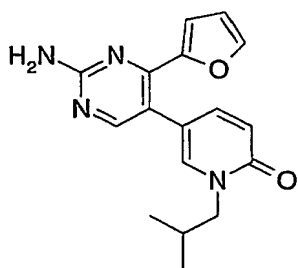


プロパルギルブロミドを用い、実施例 6 6 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 2.49 (1H, t, $J = 2.8$ Hz), 4.82 (2H, d, $J = 2.8$ Hz), 5.31 (2H, br s), 6.45 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.61 (1H, dd, $J = 0.4, 9.2$ Hz), 6.74 (1H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 7.23 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 0.4, 2.4$ Hz), 8.16 (1H, s).

実施例 7 2

5-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-イソブチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

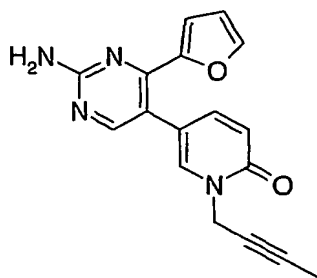


1-ヨード-2-メチルプロパンを用い、実施例 6 6 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0.96 (6H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.16-2.27 (1H, m), 3.78 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 5.26 (2H, br s), 6.43 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.61 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.68 (1H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 7.14 (1H, dd, $J = 0.4, 2.4$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 2.4, 9.6$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 8.12 (1H, s).

実施例 7 3

5-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(2-ブチニル)-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

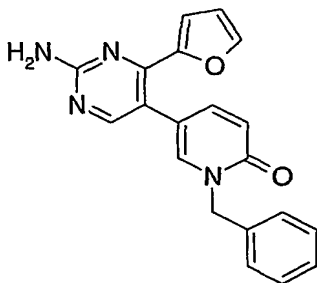


1-ブプロモ-2-ブチンを用い、実施例66と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 1.80 (3H, s), 4.67 (2H, d, $J = 2.0$ Hz), 6.41 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.56-6.59 (1H, m), 6.74 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 6.80 (2H, br s), 7.26 (1H, dd, $J = 2.0, 9.2$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.74 (1H, br), 8.13 (1H, s).

実施例74

5-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-ベンジル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

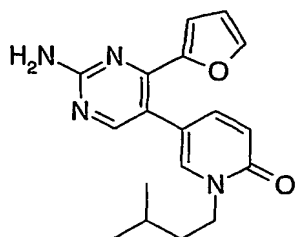


塩化ベンジルを用い、実施例66と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 5.14 (2H, br), 5.18 (2H, s), 6.39 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.64-6.68 (2H, m), 7.18-7.23 (2H, m), 7.27-7.36 (5H, m), 7.41 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 8.07 (1H, s).

実施例75

5-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-イソペンチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

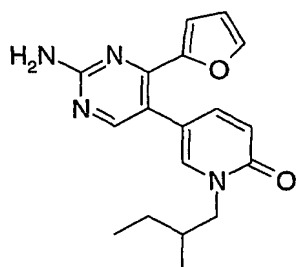


1-ヨード-3-メチルブタンを用い、実施例66と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm; 0.98 (6H, d, $J = 6.0$ Hz), 1.60-1.70 (3H, m), 4.05 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.53 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.57 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J = 0.4, 3.6$ Hz), 7.38 (1H, dd, $J = 2.8, 9.2$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 0.4, 1.6$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 8.14 (1H, s).

実施例76

5-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(2-メチルブチル)-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

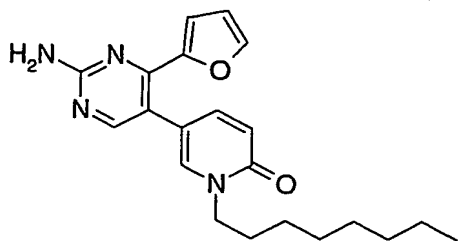


1-ヨード-2-メチルブタンを用い、実施例66と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm; 0.91 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 0.96 (3H, t, $J = 7.6$ Hz), 1.17-1.28 (1H, m), 1.38-1.50 (1H, m), 1.93-2.04 (1H, m), 3.79 (1H, dd, $J = 8.4, 12.8$ Hz), 3.99 (1H, dd, $J = 6.8, 12.8$ Hz), 6.53 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.58 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.87 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 7.57 (1H, br), 7.60 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.12 (1H, s).

実施例77

5-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-オクチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

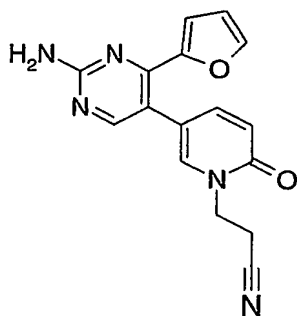


臭化オクチルを用い、実施例 6 6 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0.87 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.18–1.42 (10H, m), 1.72–1.81 (2H, m), 3.95 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 5.17 (2H, br s), 6.43 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.60 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 7.16–7.22 (2H, m), 7.48–7.51 (1H, m), 8.13 (1H, s).

実施例 7 8

2- {5- [2-アミノ-4- (2-フリル) -5-ピリミジニル] -2-オキシ-1, 2-ジヒドロ-1-ピリジニル} エチルシアニド

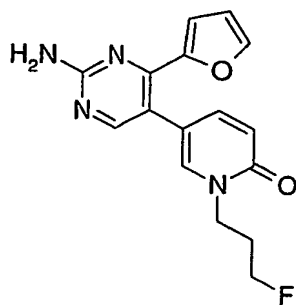


3-ブロモプロピオニトリルを用い、実施例 6 6 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 2.99 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 4.20 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 5.18 (2H, br s), 6.45 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.22–7.33 (2H, m), 7.48–7.51 (1H, m), 8.16 (1H, s).

実施例 7 9

5- [2-アミノ-4- (2-フリル) -5-ピリミジニル] -1- (3-フルオロプロピル) -1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン

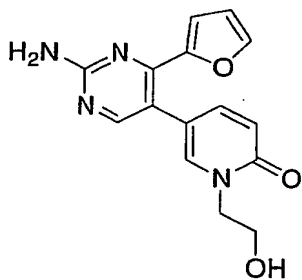


1-ブロモ-3-フルオロプロパンを用い、実施例66と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 2.21 (2H, dtt, $J = 6.0, 6.8, 27.2$ Hz), 4.12 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.51 (2H, dt, $J = 6.0, 46.8$ Hz), 5.42 (2H, br s), 6.46 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.60 (1H, dd, $J = 0.8, 9.2$ Hz), 6.75 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.20-7.26 (2H, m), 7.48-7.52 (1H, m), 8.11 (1H, s).

実施例80

5-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(2-ヒドロキシエチル)-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

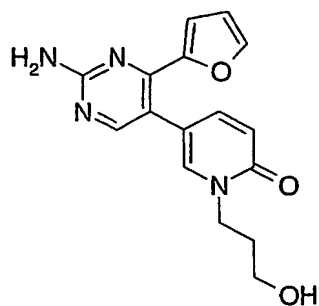


2-ヨードエタノールを用い、実施例66と同様の方法で合成した。

MS m/e (ESI) 299 (MH^+).

実施例81

5-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(3-ヒドロキシプロピル)-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

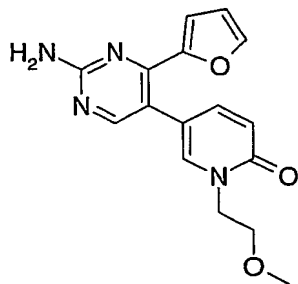


3-ヨードプロパノールを用い、実施例 66 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm; 1.98 (2H, dt, $J = 6.4, 6.4$ Hz), 3.60 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.14 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 6.54 (1H, dd, $J = 2.0, 3.6$ Hz), 6.58 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.89 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 7.58-7.60 (1H, m), 7.66 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.15 (1H, s).

実施例 82

5-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(2-メトキシエチル)-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

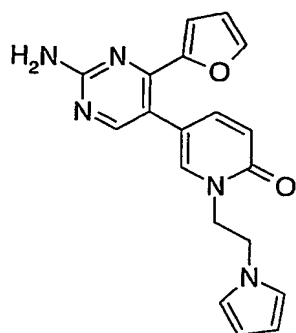


2-ブロモエチルメチルエーテルを用い、実施例 66 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 3.30 (3H, s), 3.70 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.16 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 5.23 (2H, br s), 6.40-6.46 (1H, m), 6.60 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 7.31 (1H, d, $J = 1.6$ Hz), 7.50 (1H, br), 8.14 (1H, s).

実施例 83

5-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-[2-(1*H*-1-ピロリル)エチル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

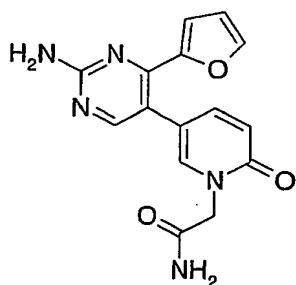


1 - (2-ブロモエチル) ピロールを用い、実施例 6 6 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 4.21-4.26 (2H, m), 4.28-4.33 (2H, m), 5.12 (2H, br s), 6.12 (2H, dd, $J = 2.0, 2.0$ Hz), 6.37 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.43 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.52 (2H, dd, $J = 2.0, 2.0$ Hz), 6.57 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.66 (1H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 2.4, 9.6$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 7.84 (1H, s).

実施例 8 4

2 - {5 - [2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル] - 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1-ピリジニル} アセトアミド

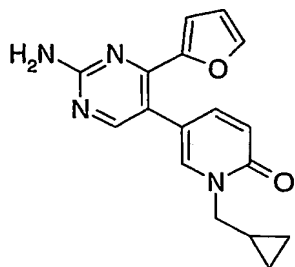


2-ブロモアセトアミドを用い、実施例 6 6 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 4.52 (2H, s), 6.38 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.56 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.73 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.80 (2H, br s), 7.19 (1H, br s), 7.24 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 7.62 (1H, br s), 7.63 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.77 (1H, br), 8.10 (1H, s).

実施例 8 5

5-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(シクロプロピルメチル)-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン

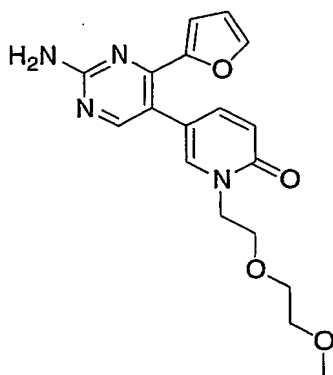


シクロプロピルメチルブロミドを用い、実施例 66 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0.36-0.41 (2H, m), 0.58-0.65 (2H, m), 1.22-1.33 (1H, m), 3.84 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 5.16 (2H, br s), 6.44 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.62 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.68 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 7.21 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 7.32 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.48-7.52 (1H, m), 8.15 (1H, s).

実施例 86

5-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン



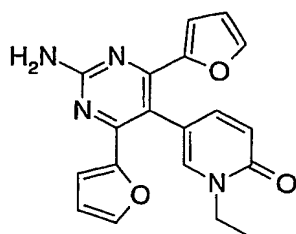
1-ブロモ-2-(2-メトキシエトキシ)エタンを用い、実施例 66 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 3.27 (3H, s), 3.39-3.46 (2H, m), 3.53-3.61 (2H, m), 3.81 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.19 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 5.50 (2H, br s), 6.43 (1H, dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz), 6.59 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 3.2$ Hz), 7.19 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 7.41 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.50 (1H, d, $J =$

1.6 Hz), 8.15 (1H, s).

実施例 87

5-〔2-アミノ-4,6-ジ(2-フリル)-5-ピリミジニル〕-1-エチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

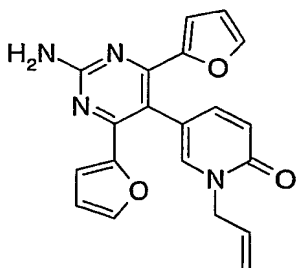


5-〔2-アミノ-4,6-ジ(2-フリル)-5-ピリミジニル〕-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン、ヨウ化エチルを用い、実施例 66 と同様の方法で合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 1.15 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.89 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.37 (2H, dd, J = 0.8, 3.6 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 0.4, 9.2 Hz), 6.53 (2H, dd, J = 1.6, 3.6 Hz), 6.87 (2H, br s), 7.27 (1H, dd, J = 2.4, 9.2 Hz), 7.61 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.75 (2H, dd, J = 0.8, 1.6 Hz).

実施例 88

5-〔2-アミノ-4,6-ジ(2-フリル)-5-ピリミジニル〕-1-アリル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



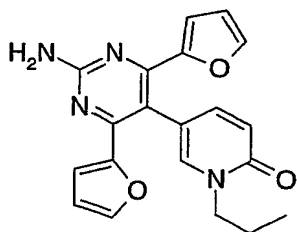
5-〔2-アミノ-4,6-ジ(2-フリル)-5-ピリミジニル〕-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン、臭化アリルを用い、実施例 66 と同様の方法で合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm; 4.50 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.95 (1H, dd, J

= 1.2, 17.2 Hz), 5.08 (1H, dd, $J = 1.2, 10.0$ Hz), 5.88 (1H, ddt, $J = 5.2, 10.0, 17.2$ Hz), 6.43 (2H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J = 0.8, 9.2$ Hz), 6.53 (2H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.86 (2H, br s), 7.32 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 7.50 (1H, dd, $J = 0.8, 2.4$ Hz), 7.74 (2H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz).

実施例 89

5-[2-アミノ-4,6-ジ(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-プロピル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

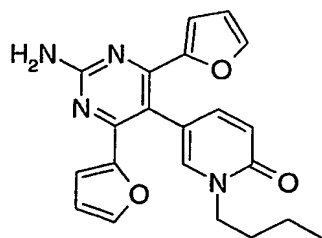


5-[2-アミノ-4,6-ジ(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン、ヨウ化プロピルを用い、実施例 66 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0.90 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.76 (2H, tq, $J = 7.2, 7.2$ Hz), 3.93 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.12 (2H, br s), 6.44 (2H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.57 (2H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.78 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.24 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 7.53 (2H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz).

実施例 90

5-[2-アミノ-4,6-ジ(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-ブチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン

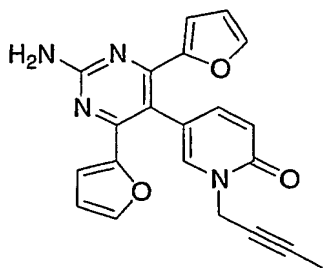


5-[2-アミノ-4,6-ジ(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン、ヨウ化ブチルを用い、実施例66と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 0.90 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.23-1.34 (2H, m), 1.65-1.74 (2H, m), 3.98 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.50 (2H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.75 (2H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.81 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.04 (2H, br s), 7.14 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.22-7.30 (1H, m), 7.56 (2H, d, $J = 1.6$ Hz).

実施例 9 1

5-[2-アミノ-4,6-ジ(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(2-ブチニル)-2-ジヒドロ-2-ピリジノン

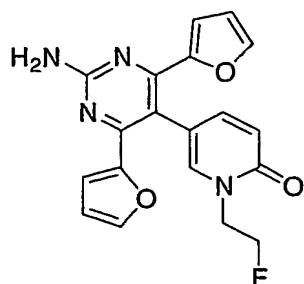


5-[2-アミノ-4,6-ジ(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン、1-ブロモ-2-ブチンを用い、実施例66と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 1.74 (3H, t, $J = 2.4$ Hz), 4.65 (2H, q, $J = 2.4$ Hz), 6.41 (2H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 6.52 (1H, dd, $J = 0.4, 9.2$ Hz), 6.54 (2H, dd, $J = 2.0, 3.6$ Hz), 6.88 (2H, br s), 7.30 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 0.4, 2.4$ Hz), 7.75 (2H, dd, $J = 0.8, 2.0$ Hz).

実施例 9 2

5-[2-アミノ-4,6-ジ(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(2-フルオロエチル)-2-ジヒドロ-2-ピリジノン

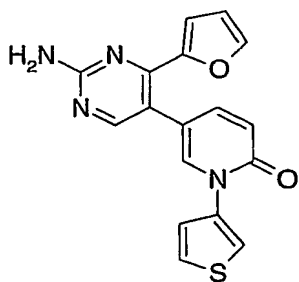


5-[2-アミノ-4,6-ジ(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン、1-ヨード-2-フルオロエタンを用い、実施例66と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 4.22 (2H, dt, $J = 4.8, 26.0$ Hz), 4.64 (2H, dt, $J = 4.8, 47.6$ Hz), 6.38 (2H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 6.52 (2H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.52 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.87 (2H, br s), 7.30 (1H, dd, $J = 2.8, 9.2$ Hz), 7.59 (1H, d, $J = 2.8$ Hz), 7.74 (2H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz).

実施例93

5-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(3-チエニル)-2-ジヒドロ-2-ピリジノン



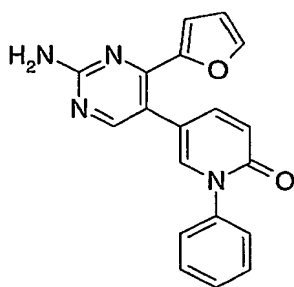
反応容器中、5-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン (50 mg, 0.197 mmol)、チオフエン-3-ボロニクアシッド (50 mg, 0.393 mmol) 及び酢酸銅 (4 mg, 0.0197 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に懸濁させ、そこへピリジン (31 mg, 0.393 mmol) を加えて空气中、室温にて14.5時間攪拌した。反応終了後、混合物を濃縮し、ジメチルスルホキシドに懸濁させた後、濾過により不溶物を除去した。得られた濾液を高速液体クロマトグラフィーを用いて精製することにより標記化合物 (34mg, 51%)

を薄黄色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 6.47 (1H, dd, $J = 0.8, 9.6$ Hz), 6.59 (1H, dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz), 6.78 (2H, br s), 6.82 (1H, dd, $J = 0.8, 3.2$ Hz), 7.28 (1H, dd, $J = 2.4, 9.6$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J = 1.6, 5.2$ Hz), 7.61 (1H, dd, $J = 3.2, 5.2$ Hz), 7.71 (1H, dd, $J = 0.8, 2.4$ Hz), 7.78–7.81 (2H, m), 8.23 (1H, s).

実施例 9 4

5- [2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン

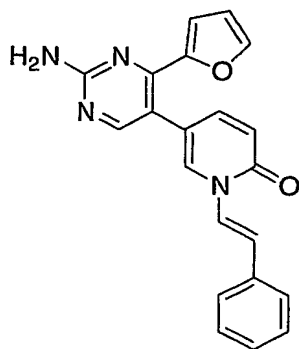


フェニルボロニックアシッドを用い、実施例 9 3 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 6.47 (1H, dd, $J = 0.8, 9.2$ Hz), 6.60 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.77 (2H, br s), 6.82 (1H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 7.40–7.52 (5H, m), 7.62 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.81 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 8.21 (1H, s).

実施例 9 5

5- [2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1- [(E)-2-フェニル-1-エテニル]-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン

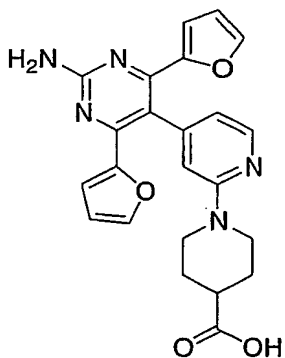


E-フェニルエテニルボロニックアシッドを用い、実施例 9 3 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 6.48 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.59 (1H, dd, $J = 1.6, 3.2$ Hz), 6.79-6.84 (3H, m), 7.15 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J = 2.4, 9.6$ Hz), 7.29 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.37 (2H, t, $J = 7.6$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 7.93 (1H, d, $J = 15.2$ Hz), 8.06 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.25 (1H, s).

実施例 9 6

1- {4- [2-アミノ-4, 6-ジ(2-フリル)-5-ピリミジニル]-2-ピリジル} -4-ピペリジンカルボキシリックアシッド



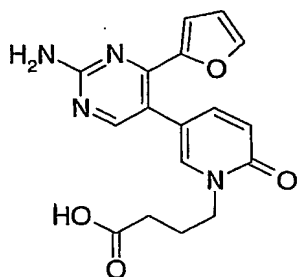
反応容器中、エチル 1- {4- [2-アミノ-4, 6-ジ(2-フリル)-5-ピリミジニル]-2-ピリジル} -4-ピペリジンカルボキシレート (59 mg, 0.128 mmol) をメタノール (0.8 ml) に懸濁させ、そこへ 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.2 ml) を加えて室温にて 1 5 時間攪拌した。反応終了後、反応液を酢酸エチルで抽出、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾液を濃縮すること

により標記化合物 (20 mg, 36%) を白色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ ppm; 1.60-1.73 (2H, m), 1.88-1.96 (2H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.96-3.05 (2H, m), 4.17-4.25 (2H, m), 6.25 (2H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 6.40 (2H, dd, $J = 2.0, 3.6$ Hz), 6.58 (1H, dd, $J = 1.2, 5.2$ Hz), 6.78 (1H, br), 7.55 (2H, dd, $J = 0.8, 2.0$ Hz), 8.20 (1H, dd, $J = 0.8, 5.2$ Hz).

実施例 97

4- {5- [2-アミノ-4- (2-フリル) -5-ピリミジニル] -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1-ピリジニル} 酪酸

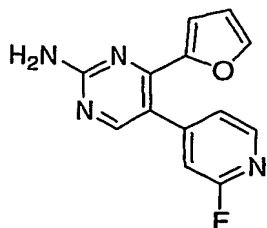


メチル 4- {5- [2-アミノ-4- (2-フリル) -5-ピリミジニル] -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1-ピリジニル} ブタノエートを用い、実施例 96 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 1.89 (2H, tt, $J = 7.2, 7.2$ Hz), 2.21 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.91 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.37 (1H, d, $J = 9.2$ Hz), 6.56 (1H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.70 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.79 (2H, br s), 7.22 (1H, dd, $J = 2.4, 9.2$ Hz), 7.65 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.74-7.76 (1H, m), 8.15 (1H, s).

実施例 98

5- (2-フルオロ-4-ピリジル) -4- (2-フリル) -2-ピリミジニルアミン

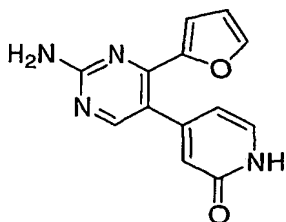


2-(2-フルオロ-4-ピリジル)-1-(2-フリル)-1-エタノンを用い、参考例6および実施例14と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 6.59 (1H, dd, $J = 1.8, 3.6$ Hz), 6.81 (1H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 7.06 (2H, br s, 2H), 7.13 (1H, s), 7.18-7.22 (1H, m), 7.70 (1H, dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz), 8.21 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.27 (1H, s).

実施例99

4-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



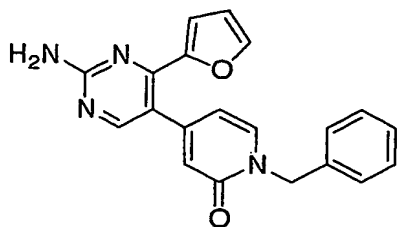
5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(2-フリル)-2-ピリミジニルアミン (3.00 g, 11.70 mmol) の濃塩酸 (15 mL) - 水 (15 mL) 懸濁液を 100℃ にて 2 時間攪拌した。反応液を放冷後、5 N 水酸化ナトリウム水溶液にて中和した。生じた固形物を濾取、水にて洗浄、60℃ にて 2 2 時間乾燥し、標記化合物 (2.19 g, 70%) を淡褐色固体として得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 5.93 (1H, dd, $J = 1.8, 6.8$ Hz), 6.26 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 6.59 (1H, dd, $J = 1.8, 3.4$ Hz), 6.82 (1H, dd, $J = 0.8, 3.4$ Hz), 6.96 (2H, br s), 7.31 (1H, d, $J = 6.8$ Hz), 7.78 (1H, dd, $J = 0.8, 1.8$ Hz), 8.19 (1H, s).

以下の実施例 100-142 に記載の化合物は、4-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノンを用い、実施例 16、66、および/または 96 に記載の方法に準じて合成した。

実施例 100

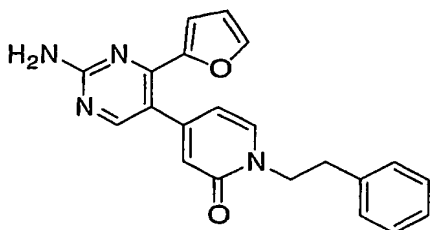
4- [2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-ベンジル-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 345 (MH⁺).

実施例 101

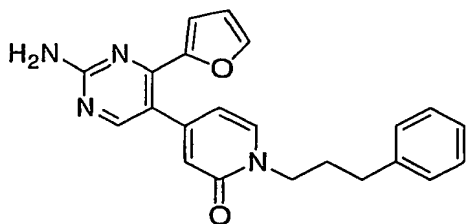
4- [2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-フェネチル-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 359 (MH⁺).

実施例 102

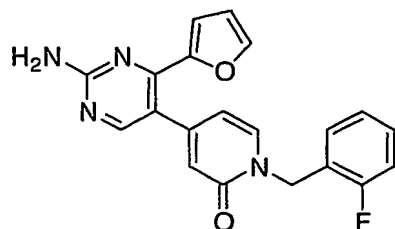
4- [2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(3-フェニルプロピル)-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 373 (MH⁺).

実施例 103

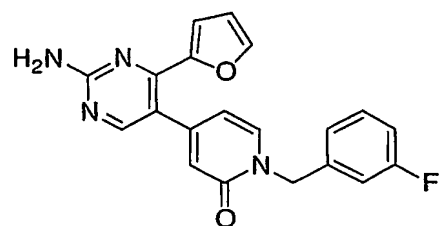
4- [2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(2-フルオロベンジル)-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 363 (MH⁺).

実施例 104

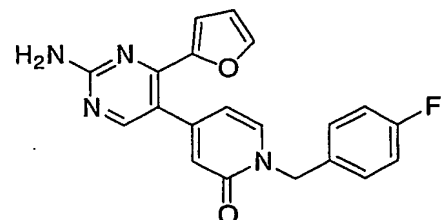
4-[[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(3-フルオロベンジル)-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 363 (MH⁺).

実施例 105

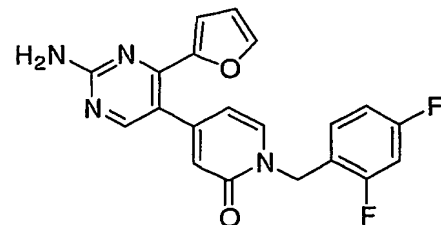
4-[[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(4-フルオロベンジル)-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 363 (MH⁺).

実施例 106

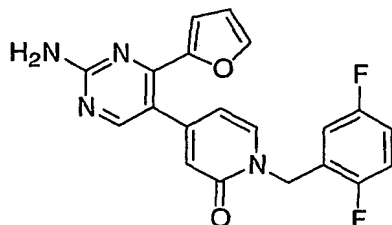
4-[[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(2,4-ジフルオロベンジル)-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 381 (MH⁺).

実施例 107

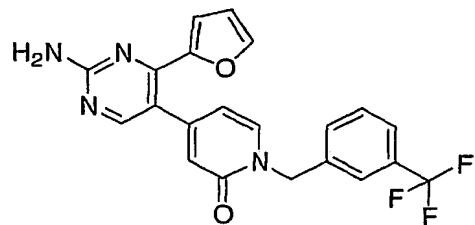
4-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(2,5-ジフルオロベンジル)-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 381 (MH⁺).

実施例 108

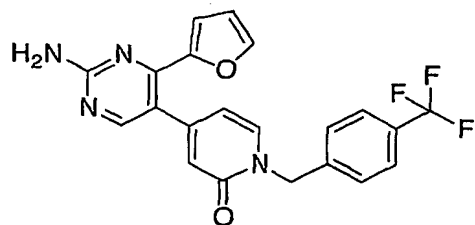
4-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(3-トリフルオロメチルベンジル)-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 413 (MH⁺).

実施例 109

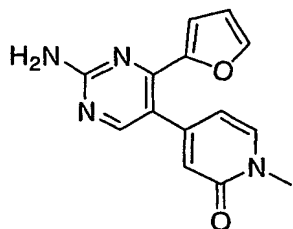
4-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(4-トリフルオロメチルベンジル)-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 413 (MH⁺).

実施例 110

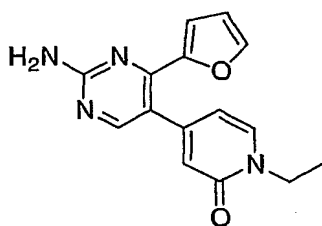
4-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 269 (MH⁺).

実施例 111

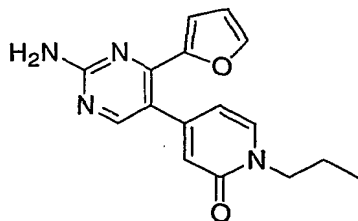
4-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-エチル-2,6-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 283 (MH⁺).

実施例 112

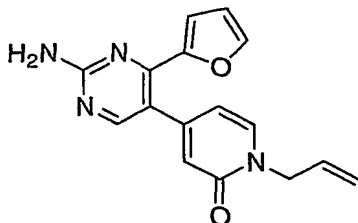
4-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-プロピル-2,6-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 297 (MH⁺).

実施例 113

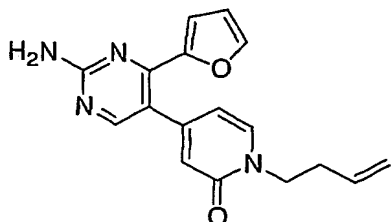
1-アリル-4-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-2,6-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 295 (MH⁺).

実施例 114

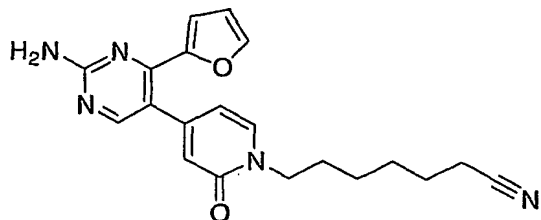
4- [2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(3-ブテニル)-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 309 (MH⁺).

実施例 115

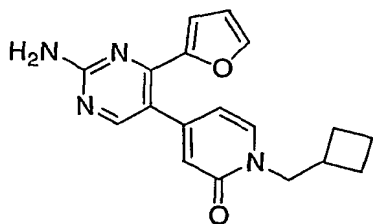
7-{4-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ピリジニル}ヘプタンニトリル



MS m/e (ESI) 364 (MH⁺).

実施例 116

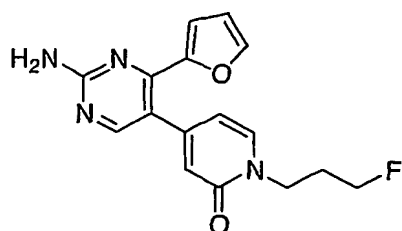
4-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-シクロブチルメチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 323 (MH⁺).

実施例 117

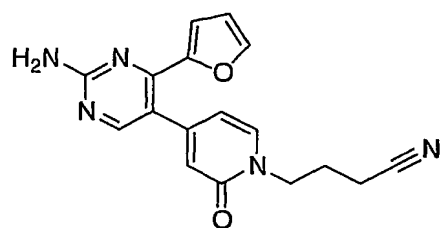
4-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(3-フルオロプロピル)-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 315 (MH⁺).

実施例 118

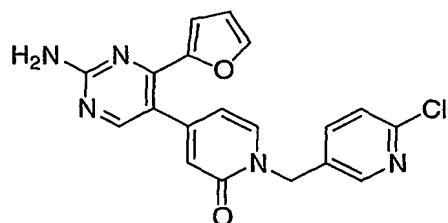
4- {4- [2-アミノ-4- (2-フリル) -5-ピリミジニル] -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1-ピリジニル} ブチロニトリル



MS m/e (ESI) 322 (MH⁺).

実施例 119

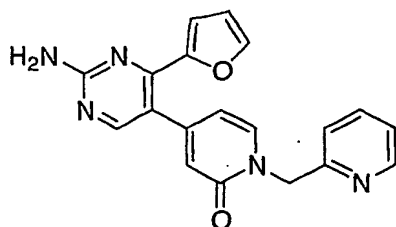
4- [2-アミノ-4- (2-フリル) -5-ピリミジニル] -1- (6-クロロ-3-ピリジルメチル) -1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 380 (MH⁺).

実施例 120

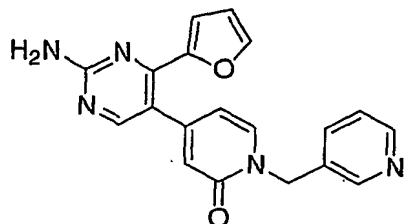
4- [2-アミノ-4- (2-フリル) -5-ピリミジニル] -1- (2-ピリジルメチル) -1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 346 (MH⁺).

実施例 1 2 1

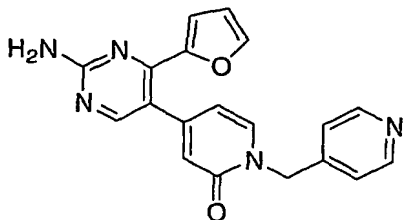
4- [2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル] -1-(3-ピリジルメチル) -1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 346 (MH⁺).

実施例 1 2 2

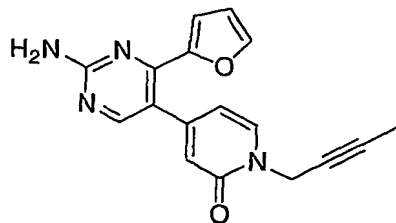
4- [2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル] -1-(4-ピリジルメチル) -1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 346 (MH⁺).

実施例 1 2 3

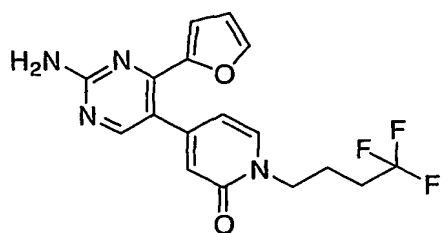
4- [2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル] -1-(2-ブチニル) -1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 307 (MH⁺).

実施例 1 2 4

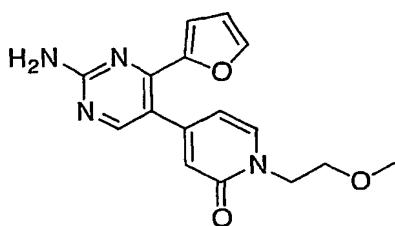
4- [2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル] -1-(4,4,4-トリフルオロブチル) -1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 365 (MH⁺).

実施例 125

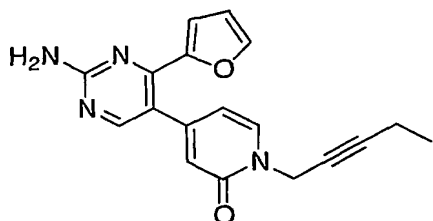
4-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(2-メトキシエチル)-2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 313 (MH⁺).

実施例 126

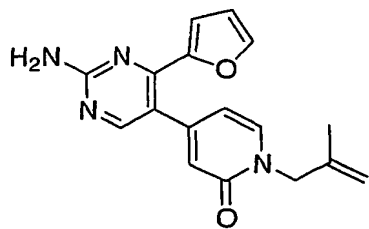
4-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(2-ペンチニル)-2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 321 (MH⁺).

実施例 127

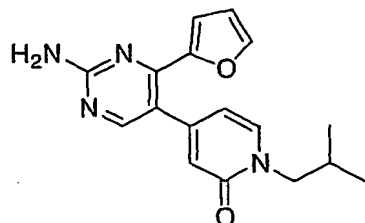
4-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(2-メチルアリル)-2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 309 (MH⁺).

実施例 1 2 8

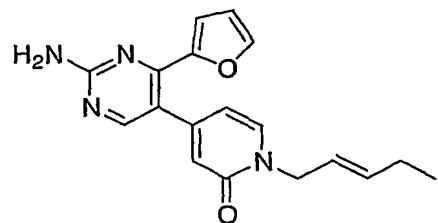
4- [2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-イソブチル-
1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 311 (MH⁺).

実施例 1 2 9

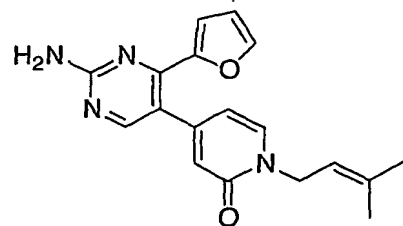
4- [2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(2-ペンテ
ニル)-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 323 (MH⁺).

実施例 1 3 0

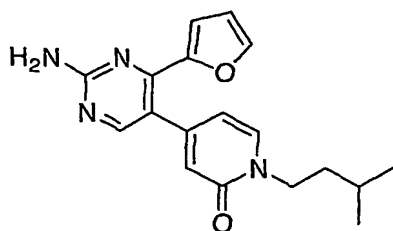
4- [2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(3-メチル
-2-ブテニル)-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 323 (MH⁺).

実施例 1 3 1

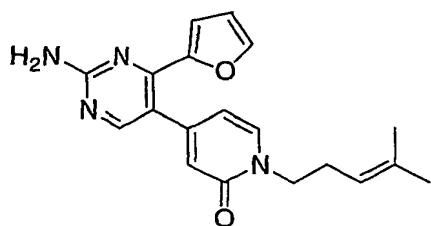
4- [2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(3-メチル
ブチル)-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 325 (MH⁺).

実施例 1 3 2

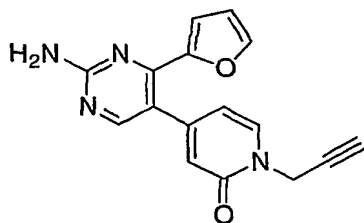
4-[(2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル)-1-(4-メチル-3-ペンテニル)-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン]



MS m/e (ESI) 337 (MH⁺).

実施例 1 3 3

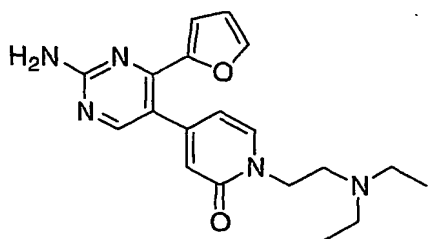
4-[(2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル)-1-(2-プロピニル)-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン]



MS m/e (ESI) 293 (MH⁺).

実施例 1 3 4

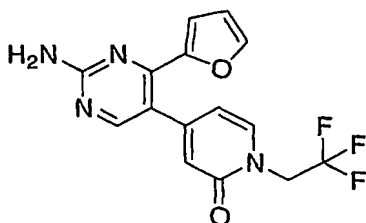
4-[(2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル)-1-(2-ジエチルアミノエチル)-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン]



MS m/e (ESI) 354 (MH⁺).

実施例 1 3 5

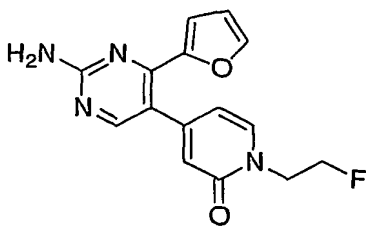
4- [2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 337 (MH⁺).

実施例 1 3 6

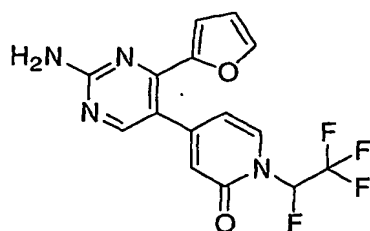
4- [2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(2-フルオロエチル)-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 301 (MH⁺).

実施例 1 3 7

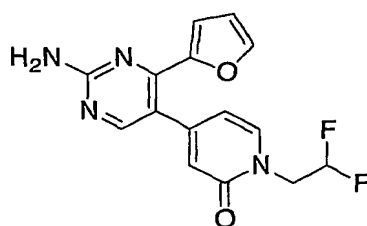
4- [2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(1, 2, 2, 2-テトラフルオロエチル)-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 355 (MH⁺).

実施例 138

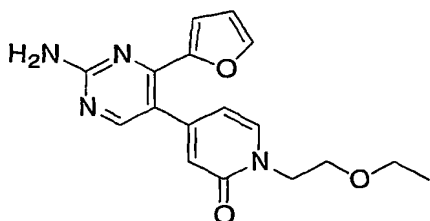
4-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 319 (MH⁺).

実施例 139

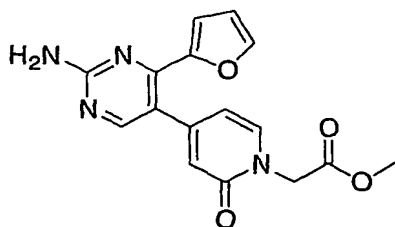
4-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-(2-エトキシエチル)-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン



MS m/e (ESI) 327 (MH⁺).

実施例 140

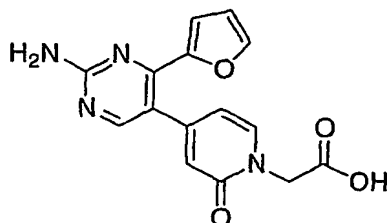
{4-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1-ピリジニル} 酢酸メチル



MS m/e (ESI) 327 (MH⁺).

実施例 1 4 1

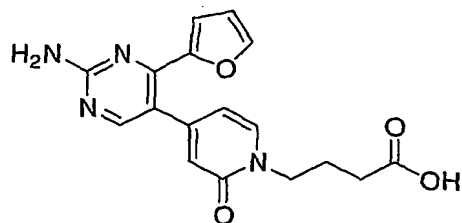
{ 4 - [2 - アミノ - 4 - (2 - フリル) - 5 - ピリミジニル] - 2 - オキソ - 1 ,
2 - ジヒドロ - 1 - ピリジニル } 酢酸



MS m/e (ESI) 313 (MH⁺).

実施例 1 4 2

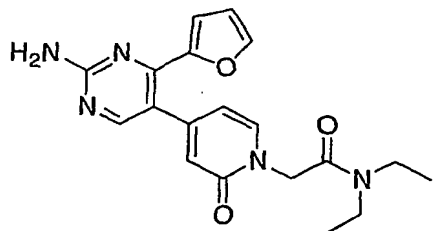
4 - { 4 - [2 - アミノ - 4 - (2 - フリル) - 5 - ピリミジニル] - 2 - オキソ -
1 , 2 - ジヒドロ - 1 - ピリジニル } 酪酸



MS m/e (ESI) 341 (MH⁺).

実施例 1 4 3

N 1 , N 1 - ジエチル - 2 - { 4 - [2 - アミノ - 4 - (2 - フリル) - 5 - ピリ
ミジニル] - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ - 1 - ピリジニル } アセトアミド



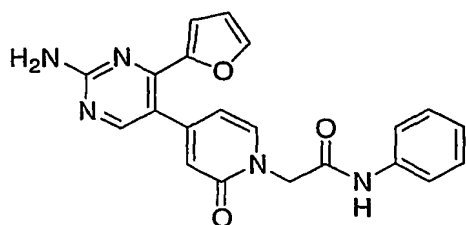
{ 4 - [2 - アミノ - 4 - (2 - フリル) - 5 - ピリミジニル] - 2 - オキソ - 1 ,
2 - ジヒドロ - 1 - ピリジニル } 酢酸 (10 mg, 32 μmol) 、 1 - ヒドロキシベン
ゾトリアゾール (15 mg, 98 μmol) 、 3 - (3' - ジメチルアミノプロピル) - 1

ーエチルカルボジイミド (15 mg, 96 μ mol)、塩酸ジエチルアミン (18 mg, 164 μ mol) およびトリエチルアミン (22 μ L, 160 μ mol) のN, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 懸濁液を室温にて17時間攪拌した。反応液を水にて希釈した後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮した後、HPLCにて精製し、標記化合物 (0.73 mg, 6%) を得た。

MS m/e (ESI) 368 (MH^+).

実施例 144

N1-フェニル-2-{4-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1-ピリジニル} アセトアミド

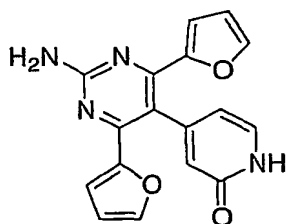


アニリンを用い、実施例 143と同様の方法で合成した。

MS m/e (ESI) 388 (MH^+).

実施例 145

4-[2-アミノ-4, 6-ジ(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン



5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4, 6-ジ(2-フリル)-2-ピリミジニルアミンを用い、実施例 99と同様の方法で得た。

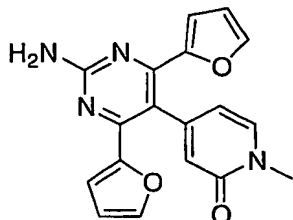
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 6.13 (1H, dd, J = 1.6, 6.8 Hz), 6.19 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.51-6.56 (4H, m), 6.91 (2H, br s), 7.48 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.74-7.78 (2H, m).

以下の実施例 146-148に記載の化合物は、4-[2-アミノ-4, 6-ジ(2-

ーフリル) - 5 - ピリミジニル] - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - ピリジノンを用い、実施例 16 または 66 に記載の方法に準じて合成した。

実施例 146

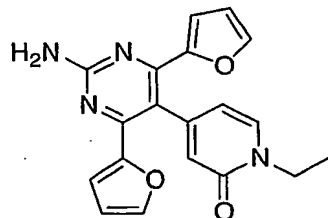
4 - [2 - アミノ - 4, 6 - ジ (2 - フリル) - 5 - ピリミジニル] - 1 - メチル - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - ピリジノン



MS m/e (ESI) 335 (MH⁺).

実施例 147

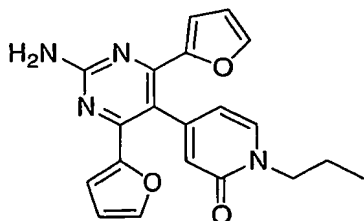
4 - [2 - アミノ - 4, 6 - ジ (2 - フリル) - 5 - ピリミジニル] - 1 - エチル - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - ピリジノン



MS m/e (ESI) 349 (MH⁺).

実施例 148

4 - [2 - アミノ - 4, 6 - ジ (2 - フリル) - 5 - ピリミジニル] - 1 - プロピル - 1, 2 - ジヒドロ - 2 - ピリジノン

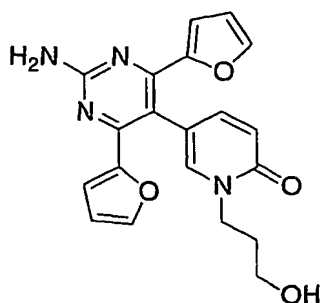


MS m/e (ESI) 363 (MH⁺).

実施例 149

5 - [2 - アミノ - 4, 6 - ジ (2 - フリル) - 5 - ピリミジニル] - 1 - (3 -

ヒドロキシプロピル) - 1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン

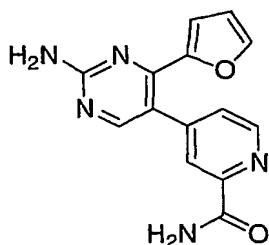


5-[2-アミノ-4,6-ジ(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン、3-ヨードプロパノールを用い、実施例66と同様の方法で合成した。

MS m/e (ESI) 379 (MH^+).

実施例150

4-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-2-ピリジンカルボキサミド



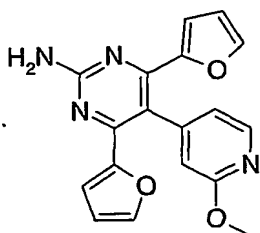
5-(2-フルオロ-4-ピリジル)-4-(2-フリル)-2-ピリミジニルアミン (300 mg, 1.17 mmol) 及びシアン化ナトリウムのジメチルスルホキシド (3 mL) 懸濁液を 150℃ にて 46 時間攪拌した。反応液を放冷後、酢酸エチルにて希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (X 2) にて洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルプレート (展開溶媒; ジクロロメタン: メタノール = 10:1) に供した後、ジエチルエーテルにて洗浄し、標記化合物 (10 mg, 3%) を無色固体として得た。

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 6.40 (1H, dd, $J = 1.2, 5.2$ Hz), 6.51 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.54 (1H, dd, $J = 1.6, 3.4$ Hz), 6.60 (1H, dd, $J = 0.8, 3.4$

Hz), 6.89 (2H, br s), 7.72 (1H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 5.2$ Hz), 8.18 (1H, s).

実施例 151

5-(2-メトキシ-4-ピリジル)-4,6-ジ(2-フリル)-2-ピリミジナミン

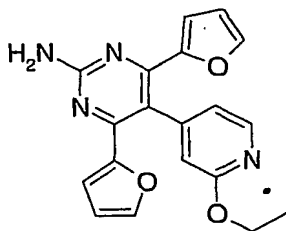


メタノールを用い、実施例 64 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 3.88 (3H, s), 6.08 (2H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.44 (2H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.73 (1H, br), 6.87-6.94 (3H, m), 7.65 (2H, d, $J = 1.6$ Hz), 8.23 (1H, d, $J = 5.2$ Hz).

実施例 152

5-(2-エトキシ-4-ピリジル)-4,6-ジ(2-フリル)-2-ピリミジナミン

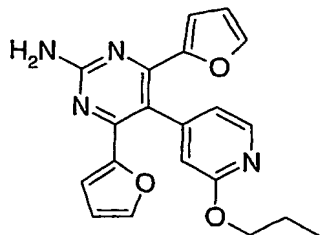


エタノールを用い、実施例 64 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm; 1.32 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 4.34 (2H, q, $J = 7.2$ Hz), 6.09 (2H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 6.45 (2H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 0.8, 1.2$ Hz), 6.88-6.94 (3H, m), 7.67 (2H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 8.22 (1H, dd, $J = 0.8, 5.2$ Hz).

実施例 153

5-(2-プロポキシ-4-ピリジル)-4,6-ジ(2-フリル)-2-ピリミジナミン

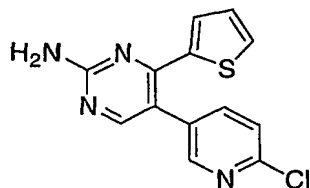


n-プロパノールを用い、実施例 6 4 と同様の方法で合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 0.95 (3H, t, $J = 7.2$ Hz), 1.72 (2H, tq, $J = 7.2, 7.2$ Hz), 4.25 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 6.09 (2H, dd, $J = 0.8, 3.6$ Hz), 6.45 (2H, dd, $J = 1.6, 3.6$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J = 0.8, 1.2$ Hz), 6.89-6.94 (3H, m), 7.67 (2H, dd, $J = 0.8, 1.6$ Hz), 8.22 (1H, dd, $J = 0.8, 5.2$ Hz).

実施例 1 5 4

5-(6-クロロ-3-ピリジル)-4-(2-チエニル)-2-ピリミジニルアミン

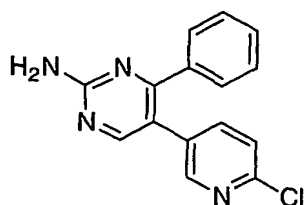


2-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-(ジメチルアミノ)-1-(2-チエニル)-2-プロペン-1-オンを用い、実施例 1 4 と同様にして標記化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm; 6.73 (1H, dd, $J = 1.2, 4.0$ Hz), 6.94 (2H, br s), 6.98 (1H, dd, $J = 4.0, 5.0$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J = 0.8, 8.2$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 1.2, 5.0$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J = 2.4, 8.2$ Hz), 8.17 (1H, s), 8.36 (1H, dd, $J = 0.8, 2.4$).

実施例 1 5 5

5-(6-クロロ-3-ピリジル)-4-フェニル-2-ピリミジニルアミン

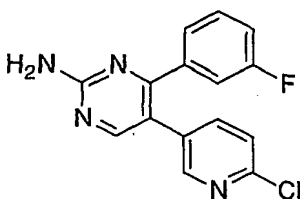


2-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-(ジメチルアミノ)-1-フェニル-2-プロペン-1-オンを用い、実施例14と同様にして標記化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 7.01 (2H, br s), 7.27-7.40 (5H, m), 7.42 (1H, dd, $J = 0.8, 8.2$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J = 2.8, 8.2$ Hz), 8.14 (1H, dd, $J = 0.8, 2.8$ Hz), 8.35 (1H, s).

実施例156

5-(6-クロロ-3-ピリジル)-4-(3-フルオロフェニル)-2-ピリミジニルアミン



2-(6-クロロ-3-ピリジル)-3-(ジメチルアミノ)-1-(3-フルオロフェニル)-2-プロペン-1-オンを用い、実施例14と同様にして標記化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm; 7.00-7.06 (1H, m), 7.07 (2H, br s), 7.15-7.25 (2H, m), 7.33-7.39 (1H, m), 7.44 (1H, dd, $J = 0.6, 8.2$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 2.6, 8.2$ Hz), 8.18 (1H, dd, $J = 0.6, 2.6$ Hz), 8.38 (1H, s).

本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物は、アデノシン受容体(A_1 、 A_{2A} 、 A_{2B} 又は A_3 受容体)拮抗剤、特に A_{2B} 受容体拮抗剤として有用である。本発明化合物の医薬としての有用性を示す試験例を以下に示す。

試験例1 アデノシン A_1 受容体結合能の測定

ヒトのアデノシン A_1 受容体cDNAをCHOK1細胞で過剰発現させ、その膜

標本を $66.7 \mu\text{g}/\text{ml}$ のタンパク濃度になるように 20 mM HEPES 緩衝液 (10 mM MgCl_2 、 100 mM NaCl を含む; $\text{pH} 7.4$) を加え懸濁した。この膜標本懸濁液 0.45 ml にトリチウム標識した 60 nM のクロロシクロペンチルアデノシン ($^3\text{H}-\text{CCPA}$ 、NEN社製) 0.025 ml と試験化合物 0.025 ml を加えた。この混合液を 30°C で 120 分間静置後、ガラス繊維ろ紙 (GF/B; Whatman社製) 上で急速吸引ろ過し、直ちに水冷した 5 ml の 50 mM $\text{Tris}-\text{HCl}$ 緩衝液で 2 回洗浄した。その後、ガラス繊維ろ紙をバイアル瓶に移し、シンチレーターを加え、ろ紙上の放射エネルギーを液体シンチレーションカウンターで測定した。 $^3\text{H}-\text{CCPA}$ の A_1 の受容体結合に対する試験化合物の阻害率の算出は、以下の式により求め、これをもとに、 50% 阻害濃度 (IC_{50}) を算出した (以下の式)。

$$\text{阻害率}(\%) = [1 - \{ (\text{試験化合物の存在下での結合量} - \text{非特異的結合量}) / (\text{全結合量} - \text{非特異的結合量}) \}] \times 100$$

なお、全結合量とは、試験化合物非存在下での $^3\text{H}-\text{CCPA}$ 結合放射エネルギーを示す; 非特異的結合とは、 $100 \mu\text{M}$ RPIA ($[\text{R}]$ - $[1$ -メチル- 2 -フェニルエチル] アデノシン) 存在下での $^3\text{H}-\text{CCPA}$ 結合放射エネルギーを示す; 試験化合物存在下での結合量とは、各種濃度の試験化合物存在下での $^3\text{H}-\text{CCPA}$ 結合放射エネルギーを示す。表中の阻害定数 (K_i 値) は、Cheng-Prusoff の式より求めた。

試験例 2 アデノシン A_{2A} 受容体結合能の測定

アデノシン A_{2A} 受容体 cDNA を過剰発現させた膜標本 (Receptor Biology Inc. 社製) を用いて、アデノシン A_{2A} 受容体結合阻害実験を行った。この膜標本を $22.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ のタンパク濃度になるように 20 mM HEPES 緩衝液 (10 mM MgCl_2 と 100 mM NaCl を含む; $\text{pH} 7.4$) を加え懸濁した。この膜標本懸濁液 0.45 ml に、トリチウム標識した 500 nM の 2 -p-[2 -カルボキシエチル] フェネエチルアミノ- $5'$ - N -エチルアルボキシアミドアデノシン ($^3\text{H}-\text{CGS} 21680$; NEN社製) 0.025 ml と試験化合物 0.025 ml を加えた。この混合液を 25°C で 90 分間静置後、

ガラス繊維濾紙 (GF/B; Whatman社製) 上で急速吸引濾過し、直ちに氷冷した5mlの50mM Tris-HCl緩衝液で2回洗浄した。その後、ガラス繊維濾紙をバイアルビンに移し、シンチレーターを加え、濾紙上の放射エネルギーを液体シンチレーションカウンターで測定した。 ^3H -CGS 21680の A_{2A} の受容体結合に対する試験化合物の阻害率の算出は、以下の式により求め、これをもとに50%阻害濃度 (IC_{50}) を算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = [1 - \{ (\text{試験化合物存在下での結合量} - \text{非特異的結合量}) / (\text{全結合量} - \text{非特異的結合量}) \}] \times 100$$

なお、全結合量とは、試験化合物非存在下での ^3H -CGS 21680結合放射エネルギーを示す；非特異的結合とは、100 μM RPIA存在下での ^3H -CGS 21680結合放射エネルギーを示す；試験化合物存在下での結合量とは、各種濃度の試験化合物存在下での ^3H -CGS 21680結合放射エネルギーを示す。表中の阻害定数 (K_i 値) は、Cheng-Prusoffの式より求めた。

試験例3 アデノシン A_{2B} 受容体発現細胞におけるNECA刺激cAMP産生に対する阻害実験

ヒトのアデノシン A_{2B} 受容体を過剰発現させたCHOK1細胞、 1.5×10^5 cells/wellを24Wellのプレートに均一にまき、一晚培養後、実験に使用した。30nMの5'-N-エチルカルボキシアミドアデノシン (NECA; シグマ社製) 刺激によって産生されるcAMP量に対する試験化合物の阻害率を A_{2B} 受容体に対する親和性として評価した。すなわち、接着した細胞を、クレブスーリンガー緩衝溶液 (0.1% BSAを含む; pH 7.4) 2ml/wellで2回洗浄後、0.5ml/wellで30分間プレインキュベーションを行う。続いて、ホスホジエステラーゼ阻害剤であるRo-20-1724 (RBI社製) 存在下で、NECAと試験化合物を含む混合溶液を0.1ml/wellで加える。プレインキュベーション15分後に、300 μl /wellの0.1N HClで反応を止める。cAMPの測定は、Amersham社製のcAMPエンザイムイムノアッセイキットを用いて行った。NECA刺激cAMP産生に対する試験化合物の阻害率の算出は、以下の式により求めた。

阻害率 (%) = $[1 - \{ (\text{NECAと試験化合物共存下でのcAMP量} - \text{クレブスーリンガー緩衝溶液のみのcAMP量}) / (\text{NECA単独刺激のcAMP量} - \text{クレブスーリンガー緩衝溶液のみのcAMP量}) \}] \times 100$

本発明にかかる化合物のアデノシン受容体結合能又は阻害能は以下の如くであった。

表 1

| 被験化合物 | K_i (nM) A_1 | K_i (nM) A_{2A} | IC_{50} (nM) A_{2B} |
|--------|---------------------|------------------------|----------------------------|
| 実施例 16 | 175 | 6 | 29 |
| 実施例 17 | 289 | 3 | 25 |
| 実施例 18 | 114 | 2 | 26 |

本発明にかかる化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、アデノシン受容体に対し、優れた阻害活性を示した。

試験例 4 排便促進作用の評価

試験例 1 ないし 3 により受容体への結合能・阻害能を測定することで同定されたアデノシン A_{2B} 受容体阻害化合物、その塩、それらの溶媒和物又はこれらを含育してなる医薬組成物の排便促進作用は、以下の方法に基づいて評価した。すなわち、SD IGS ラット（6 週齢；チャールズリバー）を 1 ケージ毎に 3 匹入れ、自由摂食摂水のもと 1 週間予備飼育後、ケージ下に風袋を秤量した吸水シートを設置し、実験終了時まで絶食、自由摂水とした。その 1.5 時間後にケージ毎の便を回収し、実験前の便の異常の有無を観察した。0.5 % (W/V) メチルセルロース (MC) に懸濁又は溶解した化合物を 5 ml / kg 体重の容量で経口投与し、一方、対照群には 0.5 % (W/V) MC のみを経口投与した。化合物投与後、ラットを新しい吸水シートを設置したケージに戻し、投与後 90 分まで吸水シート上の便をケージ毎に回収し、外観を観察後、計数秤量した。便数はケージ毎の値として表わした。

表 2

| 被験化合物 | 用量 | 便数 平均個数±標準誤差 |
|--------|-----------|-----------------|
| 対照 | — | 1. 25 ± 0. 63 |
| 実施例 16 | 3 mg / kg | 12. 50 ± 0. 96 |
| 実施例 17 | 3 mg / kg | 15. 50 ± 3. 18 |
| 実施例 18 | 3 mg / kg | 14. 50 ± 1. 26 |

本発明にかかる化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物は、優れた排便促進作用を示した。

試験例 5 ハロペリドール誘発カタレプシーに対する作用の評価

パーキンソン病は、黒質－線条体系ドパミン神経の変性・細胞死に基づく疾患である。ハロペリドール（ドパミンD₁/D₂受容体拮抗薬）を投与すると、シナプス後D₂受容体遮断によりカタレプシーが惹起される。このハロペリドール誘発カタレプシーは、薬物投与によってパーキンソン病を再現する古典的なモデルとして知られている（Eur. J. Pharmacol., 182, 327-334 (1990)）。

試験例 1 ないし 3 により受容体への結合能を測定することで同定されたアデノシンアデノシンA_{2A}受容体拮抗化合物、その塩、それらの水和物又はこれらを含む医薬組成物のハロペリドール誘発カタレプシーに対する作用は、以下の方法に基づいて評価した。すなわち、5週齢の雄性ICRマウス（チャールスリバー）を1群8匹用いて実験を行った。ハロペリドール（シグマ社製）を6. 1%酒石酸溶液に溶解し、1 mg / kgをマウス腹腔内に投与した。試験化合物は、0. 5% MC懸濁液として用いた。ハロペリドール腹腔内投与1. 5時間後に試験化合物を含む懸濁液または試験化合物を含まない懸濁液（対照）をそれぞれ経口投与（マウス体重10 g当たり0. 1 ml）し、試験化合物投与1時間後に、1匹ずつ、高さ4. 5 cm、幅10 cmの台にマウスの両前肢のみ、両後肢のみを順次懸け、カタレプシーを測定した。試験化合物は全て0. 1および0. 3 mg / kg経口投与した。カタレプシースコアと判定基準を下記に示す。

スコア

カタレプシーの持続時間

0： 前肢を懸けた場合、後肢を懸けた場合共に、台に懸けたままその姿勢の持続

時間が5秒未満

1： 前肢を台に懸けたままその姿勢を5秒以上、10秒未満保ち、後肢は持続時間が5秒未満

2： 前肢を台に懸けたままその姿勢を10秒以上保ち、後肢は持続時間が5秒未満

3： 前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が5秒以上、10秒未満
前肢を台に懸けたままその姿勢を5秒未満かつ後肢の持続時間が5秒以上

4： 前肢を台に懸けたままその姿勢を10秒以上保ち、後肢は持続時間が5以上、10秒未満

前肢を台に懸けたままその姿勢を5秒以上、10秒未満保ち、後肢は持続時間が10秒以上

5： 前肢、後肢共に台に懸けたままその姿勢の持続時間が10秒以上

効果の判定は、対照群と試験化合物投与群の値を比較することにより行った。有意差検定はダネットの検定 (Dunnett's t-test) により検定した。

結果を表3に示した。

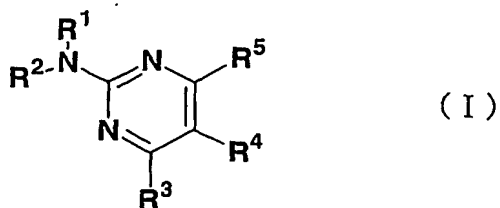
表3

| 群の名称 | 投与内容 | 試験化合物 の投与量 | カタレプシースコア (平均値±標準誤差) |
|-------|-------------------|---------------|-------------------------|
| 対照 | ハロペリドール | | 5.00±0.00 |
| 実施例16 | ハロペリドール +試験化合物 | 0.1mg/kg | 4.63±0.38 |
| 実施例16 | ハロペリドール +試験化合物 | 1.0mg/kg | 0.88±0.64** |
| 実施例17 | ハロペリドール +試験化合物 | 0.1mg/kg | 3.38±0.53** |
| 実施例17 | ハロペリドール +試験化合物 | 1.0mg/kg | 1.13±0.67** |

** : $p < 0.01$ (対照群との比較)

請求の範囲

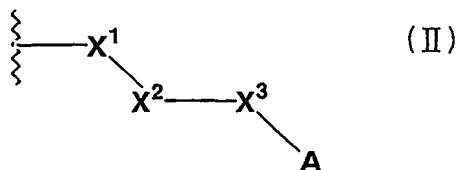
1. 下記式 (I) で表わされる化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物。



式中、R¹及びR²は同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アシル基、又は置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル基を示し；R³は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい窒素原子、置換基を有していてもよい酸素原子、又は置換基を有していてもよい硫黄原子を示し；R⁴は、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい少なくとも1以上の不飽和結合を有している5乃至14員非芳香族複素環式基；R⁵は置換基を有していてもよいC₆₋₁₄芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。

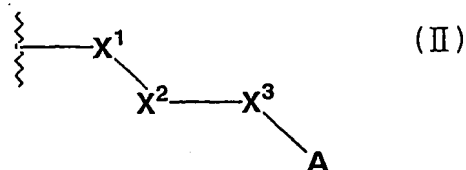
2. R¹及びR²は、同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルケニル基、置換基を有していてもよいC₂₋₆アルキニル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルキル基、置換基を有していてもよいC₃₋₈シクロアルケニル基、置換基を有していても

よい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アシル基、又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基であり（ただし、式



〔式中、Aはそれぞれ置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し； X^1 及び X^2 は同一又は相異なって置換基を有していてもよい炭素原子を示し； X^3 は置換基を有していてもよい窒素原子、酸素原子、又は置換基を有していてもよい炭素原子を示す〕で表される基を除く）、 R^3 がシアノ基であり、 R^4 が置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、又は置換基を有していてもよい少なくとも1以上の不飽和結合を有している5乃至14員非芳香族複素環式基である請求項1記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

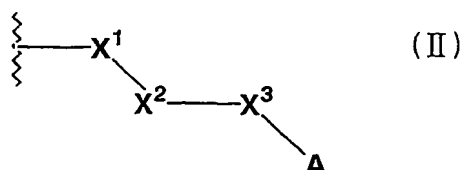
3. R^1 及び R^2 が、同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アシル基、又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基であり（ただし、式



〔式中、Aはそれぞれ置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は

置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し； X^1 及び X^2 は同一又は相異なって置換基を有していてもよい炭素原子を示し； X^3 は置換基を有していてもよい窒素原子、酸素原子、又は置換基を有していてもよい炭素原子を示す〕で表される基を除く）、 R^3 がハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい酸素原子、又は置換基を有していてもよい硫黄原子であり、 R^4 がそれぞれ1乃至2の置換基を有していてもよい4-ピリジル基、4-ピリミジニル基、4-キナゾリニル基、4-キノリル基、又は6-イソキノリニル基である請求項1記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

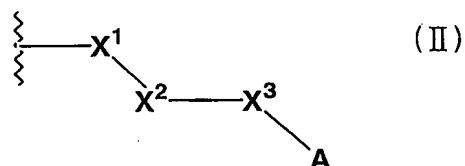
4. R^1 及び R^2 が、同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アシル基、又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基であり（ただし、式



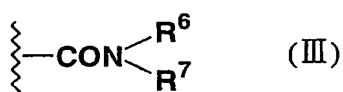
〔式中、Aはそれぞれ置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し； X^1 及び X^2 は同一又は相異なって置換基を有していてもよい炭素原子を示し； X^3 は置換基を有していてもよい窒素原子、酸素原子、又は置換基を有していてもよい炭素原子を示す〕で表される基を除く）、 R^4 が置換基を有していてもよい少なくとも1以上の不飽和結合を有している5乃至14員非芳香族複素環式基である（ただし、前記式（II）

で表される基を除く)、請求項1記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

5. R^1 及び R^2 が、同一又は相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アシル基、又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基であり(ただし、式



〔式中、Aはそれぞれ置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し； X^1 及び X^2 は同一又は相異なって置換基を有していてもよい炭素原子を示し； X^3 は置換基を有していてもよい窒素原子、酸素原子、又は置換基を有していてもよい炭素原子を示す〕で表される基を除く)、 R^4 がそれぞれシアノ基及び/又は式



〔式中、 R^6 及び R^7 は同一もしくは相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す。〕で表わされるカルバモイル基を置換基として少なくとも一つ含む1乃至2の置換基を有していてもよい4-ピリジル基、4-ピリミジニル基、4-キナゾ

リニル基、4-キノリル基、又は6-イソキノリニル基である請求項1記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

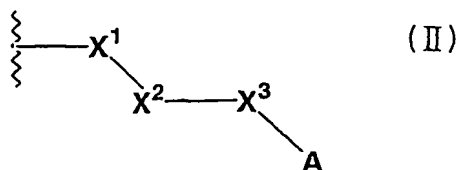
6. R^4 が置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、又は置換基を有していてもよい少なくとも1以上の不飽和結合を有している5乃至14員非芳香族複素環式基であり、 R^5 が置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基である請求項2記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

7. R^3 がハロゲン原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい酸素原子、又は置換基を有していてもよい硫黄原子であり、 R^5 が置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基である請求項3記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

8. R^3 が水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい窒素原子、置換基を有していてもよい酸素原子、又は置換基を有していてもよい硫黄原子であり、 R^5 が置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基である請求項4記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

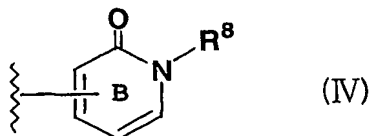
9. R^3 が水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい酸素原子、又は置換基を有していてもよい硫黄原子であり、 R^5 が置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基である請求項5記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

10. R^1 及び/又は R^2 が、水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、又は置換基を有していてもよい C_{1-6} アシル基である（ただし、式



〔式中、Aはそれぞれ置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示し； X^1 及び X^2 は同一又は相異なって置換基を有していてもよい炭素原子を示し； X^3 は置換基を有していてもよい窒素原子、酸素原子、又は置換基を有していてもよい炭素原子を示す〕で表される基を除く）、請求項1乃至9記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

11. R^4 が式



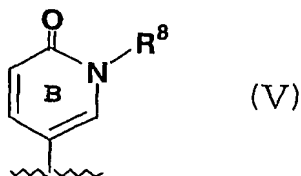
〔式中、 R^8 は下記置換基群aから選ばれる基を示し、B環は下記置換基群aから選ばれる1乃至4個の基で置換されていてもよい。〕

＜置換基群a＞水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニルオキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニルチオ基、 C_{2-7} 脂肪族アシル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、アリールアシル基、ヘテロアリールアシル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルスルホニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニルスルホニル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルスルフィニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニルスルフィニル基、ホルミル基、置換基

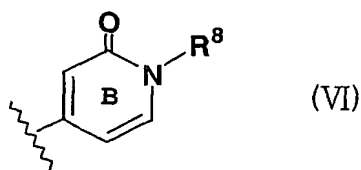
を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、及び、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基からなる群。)で表わされる基である請求項1、4、又は8記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

12. R^3 が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、アミノ基、又は置換基を有していてもよい酸素原子である請求項11記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

13. R^4 が式



又は式



〔式(V)及び(VI)中、 R^8 は下記置換基群aから選ばれる基を示し、B環は下記置換基群aから選ばれる1乃至4個の基で置換されていてもよい。〕

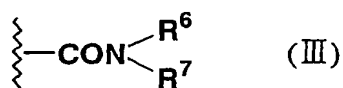
＜置換基群a＞水素原子、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルコキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニルオキシ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルチオ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニルチオ基、 C_{2-7} 脂肪族アシル基、置換基を有してい

てもよいカルバモイル基、アリールアシル基、ヘテロアリールアシル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルスルホニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニルスルホニル基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキルスルフィニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニルスルフィニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニルスルフィニル基、ホルミル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基、及び、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基からなる群〕で表わされる請求項11又は12記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

14. R^4 が1乃至2の置換基を有していてもよい4-ピリジル基である請求項1、3又は7記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

15. R^3 がハロゲン原子、シアノ基、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基、又は置換基を有していてもよい酸素原子である請求項14記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

16. R^4 がシアノ基及び/又は式



〔式中、 R^6 及び R^7 は同一もしくは相異なって水素原子、置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルケニル基、置換基を有していてもよい C_{2-6} アルキニル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{3-8} シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい5乃至14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい C_{6-14} 芳香族炭化水素環式基又は置換基を有していてもよい5乃至14員芳香族複素環式基を示す〕で表わされるカルバモイル基を置換基として少なくとも一つ含む1乃至2の置換基を有していてもよい4-ピリジル基である請求項14又は15記載の化

合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

17. R^5 が置換基を有していてもよいフェニル基及びナフチル基である請求項1乃至5記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

18. R^5 がそれぞれ置換基を有していてもよいピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、チエニル基、チアゾリル基、フリル基、キノリニル基、イソキノリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、インドリル基又はイソインドリル基である請求項1乃至16記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物。

19. 請求項1乃至18記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物を含有してなる医薬組成物。

20. アデノシン受容体が関与する疾患の治療剤又は予防剤である請求項19記載の組成物。

21. アデノシン A_2 受容体が関与する疾患の治療剤又は予防剤である請求項19記載の組成物。

22. アデノシン A_{2A} 受容体が関与する疾患の治療剤又は予防剤である請求項19記載の組成物。

23. アデノシン A_{2B} 受容体が関与する疾患の治療剤又は予防剤である請求項19記載の組成物。

24. アデノシン受容体拮抗剤である請求項19記載の組成物。

25. アデノシン A_2 受容体拮抗剤である請求項19記載の組成物。

26. アデノシン A_{2A} 受容体拮抗剤である請求項19記載の組成物。

27. アデノシン A_{2B} 受容体拮抗剤である請求項19記載の組成物。

28. パーキンソン病治療薬、抗うつ剤である請求項19乃至請求項22、請求項24乃至請求項26のいずれかに記載の組成物。

29. 排便促進剤である請求項19乃至請求項21、請求項23乃至請求項25、および請求項27のいずれかに記載の組成物。

30. 便秘症の治療剤、予防剤又は改善剤である請求項19乃至請求項21、請求項23乃至請求項25、および請求項27のいずれかに記載の記載の組成物。

31. 便秘症が機能性便秘症である請求項30記載の組成物。

32. 過敏性腸症候群、過敏性腸症候群に伴う便秘症、器質性便秘症、腸管麻痺性イレウスに伴う便秘症、先天性消化管機能異常に伴う便秘症又は腸閉塞に伴う便秘症の治療剤、予防剤又は改善剤である請求項30記載の組成物。

33. 消化管検査時又は手術前後における腸管内容物排除のために用いる請求項19記載の組成物。

34. 排便促進剤の製造の為に請求項1～18記載の化合物もしくはその塩、又はそれらの溶媒和物の使用。

35. 糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、肥満症又は喘息の治療剤又は予防剤である請求項19記載の組成物。

36. 血糖降下剤、耐糖能障害改善剤又はインスリン感受性増強剤である請求項19記載の組成物。

37. 降圧剤、利尿剤、骨粗鬆症治療薬、アルツハイマー病治療薬、炎症性腸疾患治療薬又はクローン病治療薬である請求項19記載の組成物。

38. 請求項1に記載した化合物、その塩またはそれらの溶媒和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、アデノシン受容体が関与する疾患を治療又は予防する方法。

39. 請求項1に記載した化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を、アデノシン受容体が関与する疾患の治療剤又は予防剤の製造のために用いる用途。

40. 請求項1に記載した化合物、その塩またはそれらの溶媒和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、排便を促進する方法。

41. (1) 5-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-メチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン、

(2) 5-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-エチル-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン、

(3) 1-アリル-5-[2-アミノ-4-(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1,2-ジヒドロ-2-ピリジノン、

(4) 5-[2-アミノ-4-(2-チエニル)-5-ピリミジニル]-1-メチ

ル-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン、

(5) 5-[2-アミノ-4-(3-フルオロフェニル)-5-ピリミジニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン、

(6) 5-(2-アミノ-4-フェニル-5-ピリミジニル)-1-メチル-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン、

(7) 5-[2-アミノ-4, 6-ジ(2-フリル)-5-ピリミジニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン、及び

(8) 5-[2, 4-ジアミノ-6-(3-フルオロフェニル)-5-ピリミジニル]-1-メチル-1, 2-ジヒドロ-2-ピリジノン

のうちから選択される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10952

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D401/04, 405/14, 409/14, A61K31/506, A61P1/00, 1/10,
3/04, 3/10, 9/12, 11/06, 13/02, 19/10, 25/16, 25/28, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D401/04, 405/14, 409/14, A61K31/506, A61P1/00, 1/10,
3/04, 3/10, 9/12, 11/06, 13/02, 19/10, 25/16, 25/28, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-------------------------|
| P, X | WO 01/80893 A1 (EISAI CO., LTD.), 01 November, 2001 (01.11.01), (Family: none) | 1-37, 39, 41 |
| X | WO 01/62233 A2 (F. Hoffmann La Roche AG.), 30 August, 2001 (30.08.01), | 1, 10, 17, 19-37, 39 |
| A | & US 2001/027196 A1 | 2-9, 11-16, 18, 41 |
| E, X | US 2002/156087 A1 (USA), 24 October, 2002 (24.10.02), (Family: none) | 1, 4, 10, 17, 19 |
| P, X | WO 02/64586 A2 (VERTEX PHARM. INC.), 22 August, 2002 (22.08.02), (Family: none) | 1, 10, 17-19 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

| | |
|---|--|
| * Special categories of cited documents: | "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "E" earlier document but published on or after the international filing date | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | |

Date of the actual completion of the international search
28 November, 2002 (28.11.02)

Date of mailing of the international search report
10 December, 2002 (10.12.02)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Patent provided by Sughrue Mion, PLLC

Telephone No.
<http://www.sughrue.com>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10952

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|------------------------|
| P,X | WO 02/24893 A2 (CHIRON CORP.), 28 March, 2002 (28.03.02), & AU 2001092906 A | 1,10,17,19 |
| P,X | WO 02/22608 A1 (VERTEX PHARM. INC.), 21 March, 2002 (21.03.02), & AU 2001096871 A | 1,10,17,19 |
| P,X | WO 02/20495 A2 (CHIRON CORP.), 14 March, 2002 (14.03.02), & AU 2001095026 A | 1,4,10-12, 14,17,19 |
| X | US 6096753 A (AMGEN INC.), 01 August, 2000 (01.08.00), & ZA 9710727 A & CN 1246857 A & CN 1246858 A & ZA 9710911 A | 1,10,18,19 |
| X | WO 99/65897 A1 (CHIRON CORP.), 23 December, 1999 (23.12.99), & AU 9949566 A & EP 1087963 A1 | 1,4,10-12, 17,19 |
| X | US 5935966 A (SIGNAL PHARM., INC.), 10 August, 1999 (10.08.99), & US 5852028 A & WO 97/09325 A1 & WO 98/38171 A1 & AU 9866667 A | 1,10,17,19 |
| X | WO 98/24782 A2 (AMGEN INC.), 11 June, 1998 (11.06.98), & ZA 9710727 A & AU 9860120 A & EP 948497 A2 & BR 9713850 A & CN 1246858 A & JP 2002-514195 A & ZA 9710911 A & US 6410729 B1 | 1,10,18,19 |
| X | WO 98/24780 A2 (AMGEN INC.), 11 June, 1998 (11.06.98), & ZA 9710727 A & AU 9855254 A & EP 948496 A1 & CN 1246857 A & CN 1246858 A & BR 9713863 A & JP 2002-514196 A & ZA 9710911 A & US 6410729 B1 | 1,10,18,19 |
| X | WO 97/33883 A1 (SMITHKLINE BEECHAM CORP.), 18 September, 1997 (18.09.97), & EP 888335 A1 & JP 2000-506532 A & US 6096748 A | 1,10,17-19 |
| X | WO 96/39400 A1 (NEUROCRINE BIOSCI., INC.), 12 December, 1996 (12.12.96), & US 5795905 A & CA 2223307 A & AU 9659904 A & ZA 9604744 A & EP 846108 A1 & JP 11-507358 A | 1,10,17-19 |
| X | DD 294255 A (AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN), 26 September, 1991 (26.09.91), (Family: none) | 1,10,17 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10952

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | JP 2-52360 A (FUJITSU LTD.), 21 February, 1990 (21.02.90), (Family: none) | 1, 10, 17 |
| X | Bioorg. Med. Chem. (2000), 8(4), p.739-50 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.124, abs. No.317095 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.124, abs. No.117229, RN=173036-78-7 etc. | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.124, abs. No.8438 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.123, abs. No.9410 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.122, abs. No.290759, RN=136507-03-4 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.120, abs. No.270297 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.118, abs. No.139216 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.115, abs. No.182897 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.112, abs. No.20957 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.109, abs. No.149486 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.105, abs. No.208819 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.101, abs. No.230414, RN=93300-20-0 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.99, abs. No.175707 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.98, abs. No.71884 | 1, 10, 17, 19 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.95, abs. No.97702 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.93, abs. No.95175 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.92, abs. No.106451, RN=72621-33-1 | 1, 10, 17, 19 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.90, abs. No.54903 | 1, 10, 17, 19 |
| X | J. Med. Chem., (1978), 21(7), p.623-8 | 1, 10, 17-19 |
| X | Chem. Pharm. Bull., (1975), 23(10), p.2427-31 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.79, abs. No.105183 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.77, abs. No.164349 | 1, 10, 17 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10952

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X | Chemical Abstracts, Vol.74, abs. No.3578 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.68, abs. No.59520 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, Vol.67, abs. No.43775 | 1, 10, 17 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10952

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1.
- ☒
- Claims Nos.: 38, 40

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in claims 38, 40 is relevant to methods for treatment of the human body by therapy.

- 2.
- ☐
- Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3.
- ☐
- Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D401/04, 405/14, 409/14, A61K31/506,
A61P1/00, 1/10, 3/04, 3/10, 9/12, 11/06, 13/02, 19/10, 25/16, 25/28, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D401/04, 405/14, 409/14, A61K31/506,
A61P1/00, 1/10, 3/04, 3/10, 9/12, 11/06, 13/02, 19/10, 25/16, 25/28, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|--|
| PX | WO 01/80893 A1 (EISAI CO., LTD.) 2001. 11. 01 (ファミリーなし) | 1-37, 39, 41 |
| X | WO 01/62233 A2 (F. Hoffmann La Roche A.G.) 2001. 08. 30 & US 2001/027196 A1 | 1, 10, 17, 19-37, 39 2-9, 11-16, 18, 41 |
| A | | |
| EX | US 2002/156087 A1 (USA) 2002. 10. 24 (ファミリーなし) | 1, 4, 10, 17, 19 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 11. 02

国際調査報告の発送日

10.12.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|----------------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| PX | WO 02/64586 A2(VERTEX PHARM. INCORP.) 2002. 08. 22 (ファミリーなし) | 1, 10, 17-19 |
| PX | WO 02/24893 A2(CHIRON CORP.) 2002. 03. 28 & AU 2001092906 A | 1, 10, 17, 19 |
| PX | WO 02/22608 A1(VERTEX PHARM. INCORP.) 2002. 03. 21 & AU 2001096871 A | 1, 10, 17, 19 |
| PX | WO 02/20495 A2(CHIRON CORP.) 2002. 03. 14 & AU 2001095026 A | 1, 4, 10-12, 14, 17, 19 |
| X | US 6096753 A(AMGEN INC.) 2000. 08. 01 & ZA 9710727 A & CN 1246857 A & CN 1246858 A & ZA 9710911 A | 1, 10, 18, 19 |
| X | WO 99/65897 A1(CHIRON CORP.) 1999. 12. 23 & AU 9949566 A & EP 1087963 A1 | 1, 4, 10-12, 17, 19 |
| X | US 5935966 A(SIGNAL PHARM., INC.) 1999. 08. 10 & US 5852028 A & WO 97/09325 A1 & WO 98/38171 A1 & AU 9866667 A | 1, 10, 17, 19 |
| X | WO 98/24782 A2(AMGEN INC.) 1998. 06. 11 & ZA 9710727 A & AU 9860120 A & EP 948497 A2 & BR 9713850 A & CN 1246858 A & JP 2002-514195 A & ZA 9710911 A & US 6410729 B1 | 1, 10, 18, 19 |
| X | WO 98/24780 A2(AMGEN INC.) 1998. 06. 11 & ZA 9710727 A & AU 9855254 A & EP 948496 A1 & CN 1246857 A & CN 1246858 A & BR 9713863 A & JP 2002-514196 A & ZA 9710911 A & US 6410729 B1 | 1, 10, 18, 19 |
| X | WO 97/33883 A1(SMITHKLINE BEECHAM CORP.) 1997. 09. 18 & EP 888335 A1 & JP 2000-506532 A & US 6096748 A | 1, 10, 17-19 |
| X | WO 96/39400 A1(NEUROCRINE BIOSCI., INC.) 1996. 12. 12 & US 5795905 A & CA 2223307 A & AU 9659904 A & ZA 9604744 A & EP 846108 A1 & JP 11-507358 A | 1, 10, 17, 19 |
| X | DD 294255 A(AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN) 1991. 09. 26 (ファミリーなし) | 1, 10, 17 |
| X | JP 2-52360 A(FUJITSU LTD.) 1990. 02. 21 (ファミリーなし) | 1, 10, 17 |

| C (続き) 関連すると認められる文献 | | |
|---------------------|--|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| X | Bioorg. Med. Chem., (2000), 8(4), p. 739-50 | 1, 10, 17, 19 |
| X | Chemical Abstracts, vol. 124, abs. no. 317095 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, vol. 124, abs. no. 117229, RN=173036-78-7 etc. | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, vol. 124, abs. no. 8438 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, vol. 123, abs. no. 9410 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, vol. 122, abs. no. 290759, RN=136507-03-4 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, vol. 120, abs. no. 270297 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, vol. 118, abs. no. 139216 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, vol. 115, abs. no. 182897 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, vol. 112, abs. no. 20957 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, vol. 109, abs. no. 149486 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, vol. 105, abs. no. 208819 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, vol. 101, abs. no. 230414, RN=93300-20-0 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, vol. 99, abs. no. 175707 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, vol. 98, abs. no. 71884 | 1, 10, 17, 19 |
| X | Chemical Abstracts, vol. 95, abs. no. 97702 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, vol. 93, abs. no. 95175 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, vol. 92, abs. no. 106451, RN=72621-33-1 | 1, 10, 17, 19 |
| X | Chemical Abstracts, vol. 90, abs. no. 54903 | 1, 10, 17, 19 |
| X | J. Med. Chem., (1978), 21(7), p. 623-8 | 1, 10, 17-19 |
| X | Chem. Pharm. Bull., (1975), 23(10), p. 2427-31 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, vol. 79, abs. no. 105183 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, vol. 77, abs. no. 164349 | 1, 10, 17 |

C (続き) . 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| X | Chemical Abstracts, vol. 74, abs. no. 3578 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, vol. 68, abs. no. 59520 | 1, 10, 17 |
| X | Chemical Abstracts, vol. 67, abs. no. 43775 | 1, 10, 17 |

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 38, 40 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲38, 40に記載された発明は、人体の治療による処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。